

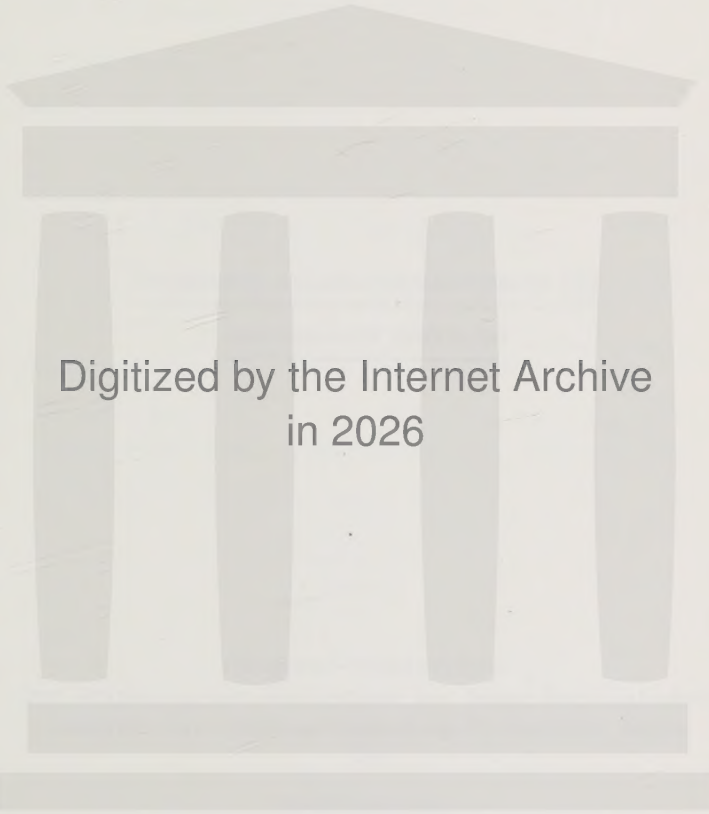
STICKSTOFF-BILANZ-UNTERSUCHUNGEN BEI

PÄRENTERALER ERNÄHRUNG

vorgelegt von

U r s u l a U e b e l - D i e h l

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Universitäts-Kinderklinik der Johannes Gu-
tenberg-Universität Mainz

Direktor: Prof. Dr. Köttgen

STICKSTOFF-BILANZ-UNTERSUCHUNGEN BEI

PARENTERALER ERNÄHRUNG

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

U r s u l a U e b e l - D i e h l
aus Frankfurt (Main)

Mainz 1970

Dekan: Prof. Dr. med. P. Schölmerich

Referent: Prof. Dr. med. G. Erdmann

Korreferent: Prof. Dr. med. U. Köttgen

Tag der münd-
lichen Prüfung: 15.1.1971



gesamtherstellung
ditters bürodienst
mainz

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. <u>Geschichtlicher Rückblick</u>	5
II. <u>Fragestellung</u>	8
III. <u>Experimenteller Teil</u>	9
A) Material.....	9
B) Methodik.....	13
C) Statistische Grundlage.....	21
IV. <u>Versuchsergebnisse und Bilanzierung von</u>	23
A) Gesamt-Stickstoff.....	23
B) alpha-Amino-Stickstoff.....	33
C) Aminosäuren.....	42
V. <u>Diskussion</u>	59
VI. <u>Zusammenfassung</u>	65
VII. <u>Anhang (Tabellen 1 - 19)</u>	66
VIII. <u>Literaturverzeichnis</u>	90

I. Geschichtlicher Rückblick

Die parenterale Ernährung durch Dauertropfinfusion ist in der heutigen Medizin eine wichtige therapeutische Maßnahme. Es geht hierbei nicht allein um eine einfache Substitution der oralen Nahrungsaufnahme durch ein ausreichendes Angebot an Kalorien, Wasser und Elektrolyten, sondern vor allen Dingen um den Ausgleich von bestehenden oder auftretenden Mangelzuständen im Eiweißhaushalt. Letzteres führt immer wieder zu Untersuchungen mit dem Ziel, eine Bilanzierung des Stickstoffhaushaltes zu garantieren, wodurch eine ausreichende Eiweißsynthese gewährleistet wird.

Zwischen den Jahren 1904 - 1910 wurde erstmals von Abderhalden (1) die Möglichkeit einer Art synthetischen Ernährung mit einem durch fermentativen Eiweißabbau gewonnenen Aminosäuregemisch gefunden. Die subcutane und intravasale Applikation von Proteinen und höheren Peptiden war wegen der auftretenden Allergie und Anaphylaxie nicht zu empfehlen. Die Erkenntnis von Rose (40), daß die einzelnen Aminosäuren, Bausteine des Eiweißstoffwechsels, qualitative Unterschiede aufweisen, veranlaßte ihn als ersten, den Bedarf des Menschen an essentiellen Aminosäuren zusammenzustellen. Dies konnte jedoch erst nach der Entdeckung des Threonin durch McCoy, Meyer und Rose (29) 1935 geschehen, da nun die Zahl der essentiellen Aminosäuren vollständig war. Hiermit schien die Voraussetzung für eine erfolgreiche vollsynthetische Ernährung gegeben.

Während des zweiten Weltkrieges, als synthetische Infusionslösungen reiner Aminosäuren noch nicht zur Verfügung standen, erzielte die intravenöse Verabreichung von Eiweißhydrolysaten zwar eine positive Stickstoffbilanz, doch traten häufig Unverträglichkeitserscheinungen auf. 1939 erreichten Shohl und Blackfan (43) eine positive Stickstoffbilanz, das heißt eine umfangreiche Neusynthese von Körpereiwweiß, indem sie erstmals

2 - 3 Monate alten Säuglingen im Vergleich zu Caseinhydrolysaten reine synthetische Aminosäurenlösungen intravenös infundierten. In Amerika brachten groß angelegte Versuchsreihen von Madden, Whipple und Mitarbeitern (28) um 1944/45 den Nachweis, daß auch für längere Zeit mit Infusionen reiner Aminosäurenlösungen eine positive Stickstoff-Bilanz bei guter Verträglichkeit möglich ist.

Ende der 50er Jahre sind auch in Deutschland nach Schaffung der notwendigen technischen Voraussetzungen Gemische an essentiellen Aminosäuren für die intravenöse Therapie industriell hergestellt worden mit dem Vorzug der leichten Metabolisierbarkeit der Aminosäuren. Die Vielzahl der Indikationen zur parenteralen Ernährung in der Chirurgie, der inneren Medizin und ganz besonders in der Pädiatrie, wie sie Mißbildungen, Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes oder Störungen der gastrointestinalen Resorptionsfähigkeit darstellen, veranlaßten nun zu ausgedehnten Untersuchungen im Tierversuch und in der Klinik. So kamen 1960 Griem und Lang (19) zu dem Ergebnis, daß eine alleinige Infusion von Aminosäuren zu kalorienarm ist, der Bedarf des Organismus an Energie nur ungenügend gedeckt wird und deshalb zur negativen Stickstoff-Bilanz führt. Sie infundierten Kaninchen Aminofusin, ein Aminosäurengemisch der acht essentiellen und zweier semiessentieller Aminosäuren in Anlehnung an die Formel von W.C. Rose, unter Zusatz von Glykokoll, Elektrolyten und Vitaminen. Nun gaben sie als Calorienspender Sorbit bzw. Sorbit mit Äthanol hinzu, wodurch die Stickstoff-Bilanz sofort positiv wurde. Als Energiequelle ungeeignet erschienen in Zusammensetzung mit Aminosäuren Glucose und Fructose, da beim Erhitzen bzw. Lagern der Lösungen zwischen den reduzierenden Kohlenhydraten und den Aminosäuren Reaktionen ("browning reaction" nach Maillard) erfolgten (24). Einen Stickstoffsparenden Effekt durch intravenöse Infusion einer Fetteulsion als Energieträger zu erreichen, war nach Meinung von Lang (25) recht problematisch, da eine länger anhaltende Hyperlipämie physiologische Folgen auf den Gasaustausch der Ery-

throcyten habe. Intravenöse Sorbitlösungen schienen den Energiebedarf genügend zu decken, und Tierversuche von Erdmann (12) bestätigten die Befunde von Griem und Lang (20), daß sie keine geweblichen Schädigungen hervorrufen. Weitere Untersuchungen von Erdmann und Heine (13) ergaben, daß sowohl bei Kaninchen als auch bei schwerkranken ernährungsgestörten Säuglingen unter Aminofusin-Dauertropf eine hohe alpha-Amino-Stickstoff-Retention zu beobachten war, eine Retention von Gesamt-Stickstoff sowie eine Hyper-Aminoacidurie, die sie mit einem Overflow-Mechanismus an Aminosäuren in den Urin erklärten. Bansi und Mitarbeiter (34) war es möglich, neben den Gesamt-Stickstoff- und alpha-Amino-Stickstoff-Bestimmungen die Urinausscheidung der einzelnen Aminosäuren quantitativ zu erfassen. Sie verwendeten zur parenteralen Aminosäurezufuhr Aminofusin und konnten, wie Erdmann schon früher zeigte, eine hohe alpha-Amino-Stickstoff-Retention nachweisen. Auch beobachteten sie wie Erdmann (14) eine Aminosäurenausscheidung, die ihrer Auffassung nach auf einer unterschiedlichen Verwertung der in DL-Form applizierten Aminosäuren beruht. Bansi (2,3) führte in erneuten Versuchen diesen Nierendurchlauf an Aminosäuren in den Urin auf eine unterschiedliche Rückresorption von L- und D-Aminosäuren in den Tubuli zurück, und zwar auf D-Formen, da L-Aminosäuren nahezu vollständig metabolisiert wurden. Er glaubte, daß die teilweise retinierten D-Aminosäuren als unspezifische Stickstoff-Quelle dienen, was dann Phillips (37) und Rechcigl (39) tierexperimentell bewiesen.

II. Fragestellung

Nun ergab sich die Frage, auf welchem Wege und mit welchen Mitteln es möglich ist, diesen Overflow an Aminosäuren, biologisch wertvollem Material, zu hemmen und somit die Retention zu steigern. Ziel der folgenden Untersuchungen soll sein, die infusionsbedingte Hyper-Aminoacidurie zu unterbinden und eine noch höhere Retention an Gesamt- sowie alpha-Amino-Stickstoff zu erreichen. Die Voraussetzung dafür scheint das Anabolikum Primobolan-Depot (Schering) zu geben. Der bekannte anabolische Effekt des Metenolonänanthat (5,17,18,21,22,41,44,47,48) soll zeigen, inwieweit die unter Aminofusin-Dauertropf-Behandlung auftretende Hyper-Aminoacidurie und auch die Stickstoff-Bilanzen zu beeinflussen sind.

Unter verschiedenen Versuchsbedingungen werden mehreren Kaninchen (erwachsen, gesund, männlich) vor Anlegen des intravenösen Aminofusin-Dauertropfes Primobolan-Depot intramuskulär verabreicht. Dann werden nach Parnas (36) in der Modifikation von Klingmüller (23) die Gesamt-Stickstoff-Bilanz überprüft, ferner nach der Kupferkomplexmethode (38,32) und photometrisch (45) die alpha-Amino-Stickstoff-Bilanz. Die einzelnen Urin-Aminosäuren werden nach Brenner et al. (6 - 9, 46) in der Modifikation nach Figge (16) dünnschichtchromatographisch quantitativ bestimmt. Die infundierte Aminofusin-Lösung (Ifrimmer) enthält erstmals neben Aminosäuren als zusätzlichen Kalorienspender statt des sonst üblichen Sorbits Xylit, einen fünfwertigen Zuckeralkohol, der nach Lang (26) und Mehnert (30,31) als Nahrungskohlenhydrat gut verwertet, aus dem Darm fast vollständig, aber langsam resorbiert, dagegen bei parenteraler Verabreichung außerordentlich schnell von den Zellen aufgenommen wird.

III. Experimenteller Teil

A) M a t e r i a l

a) Tierversuche

1. versuchstiere: 12 Kaninchen (A - N), erwachsen, gesund, männlich; Gewicht zwischen 1,5 und 2 kg.
2. infusionslösungen:
 - a)) Aminofusin, sorbithaltig (Pfrimmer)
 - b)) Aminofusin 600 mit Aylit (Pfrimmer)
 - c)) Tutofusin B, sorbithaltig (Pfrimmer)
 - d)) Tutofusin B mit Xylit (Pfrimmer)
3. Anabolikum: Primobolan-Depot (Schering) zur intramuskulären injektion
4. Metallgestell: speziell konstruiert zum Aufbinden der Kaninchen für die Zeit des Versuches
5. infusionsbesteck für Säuglinge
6. Blasendauerkatheter: Ballonkatheter für Säuglinge
7. Thymol-kristalle: antibakterielles Mittel für Sammelurine
8. 250 ml - Polyäthylenflaschen: Gefäße zur Aufbewahrung der Sammelurine
9. Karotten: zur Fütterung der Kaninchen in der Wachperiode

b) Gesamtstickstoffbestimmung nach Parnas (36) in der Modifikation von Klingmüller (23)

1. Zur Veraschung: Sammelurin der Kaninchen
50 ml - Erlennmeyerkölbchen
Veraschungskölbchen
1 ml- und 9 ml-meßpipetten

veraschungsgestell

Reagentien: Selenschwefelsäure

Schwefelsäure (95 - 97 %)

2. Zur Bereitung der Vorlage:

50 ml - Erlenmeyerkölbchen

Reagentien: n/100 Schwefelsäure

Thashi-Indikator (Umschlag bei pH 7,5 von lila nach grün)

3. Zur Destillation:

Destillationsapparatur zur Stickstoffbestimmung nach Parnas, modifiziert von Klingmüller

Reagentien: 40 %ige Natronlauge

4. Zur Titration: Automatische Bürette

Reagentien: n/50 Natronlauge

c) Komplexometrische alpha-amino-Stickstoff-Bestimmung nach Pope und Stevens (38) in der Modifikation von Rigge (16)

1. Reagentien zur Herstellung der Kupferphosphat-Suspension:

a)) 2,8 g $\text{CuCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ in 100 ml Wasser lösen

b)) 13,7 g $\text{Na}_3\text{PO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$ in 200 ml Wasser lösen.

(Wird die Lösung im Laufe mehrerer Wochen trübe, muß sie weggeworfen werden)

c)) 76,4 g Borax $\times 10 \text{H}_2\text{O}$ in 4000 ml Wasser lösen

Daraus wird gewaschenes $\text{Cu}_3(\text{PO}_4)_2$ hergestellt:
Zu 40 ccm der Na_3PO_4 -Lösung wird 20 ccm CuCl_2 -Lösung unter Schütteln dazugegeben. Die entstandene Fällung von $\text{Cu}_3(\text{PO}_4)_2$ wird 5 Minuten zentrifugiert. Die überstehende Lösung wird verworfen und von einem gleichen Volumen Boraxlösung ersetzt. Der Niederschlag wird mit der Boraxlösung aufgewirbelt.

Die Lösung wird wieder zentrifugiert und das Waschen wiederholt. Zum Schluß wird das $\text{Cu}_3(\text{PO}_4)_2$ in 100 ccm Boraxlösung suspendiert und mit 6 g NaCl versetzt.

2. Reagentien zur Kupfertitration mit ÄDTA (Merck) (32):

- a) 0,1 %ige alkoholische PAN-Lösung
(1-(2-Pyridyl-azo)-2-naphtol)
- b) 0,01 m Äthylendiamintetraacetatlösung
(Titriplex III)

d) Photometrische alpha-Amino-Stickstoff-Bestimmung nach Szentirmai et al. (45)

Reagentien:

- 1. ÄDTA-Lösung: 500 mg ÄDTA werden in 50 ml H_2O dest. gelöst, mit NaOH-Lösung pH 7,2 eingestellt und anschließend auf 100 ml mit H_2O dest. aufgefüllt.
- 2. Ninhydrin-Lösung: 200 mg Ninhydrin werden in 50 ml absolutem Äthanol gelöst, 50 ml frisch destilliertes Äthylenglycol und 1 ml Eisessig hinzugefügt (täglich frisch anzusetzen!)
- 3. 50 Vol.% Äthanol (H_2O -Äthanol)

Vorbereitung von Rundfilter ($\emptyset$ 3 cm) vom Typ Nr. 214 der Firma Macheray Nagel:

Die Filterblättchen wurden mit einer äthanolischen 3%igen Kalilauge (96 % Äthanol) getränkt und bei Raumtemperatur getrocknet. (unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß sind sie über Monate brauchbar).

e) Quantitative Dünnschichtchromatographie dinitrophenylierter Aminosäuren aus Urin nach Brenner et al. (6-9, 46)

1. Zur Dinitrophenylierung der Urin-Aminosäuren:

Reagentien:

5 n wässrige NaOH-Lösung

6 n wässrige HCl-Lösung

Carbonatpuffer: 8,4 g NaHCO_3 werden
in kaltem Wasser ge-
löst und mit 2,5 ml
1 n NaOH-Lösung und
Wasser auf 100 ml auf-
gefüllt (pH 8,8).

20 %ige (g/v) absolute alkoholische
2-4-Dinitrofluorben-
zol-Lösung (DNFB)
(bei 40 Grad völlig
gelöst).

2. Zur dünnschichtchromatographischen Trennung der
ätherlöslichen Aminosäuren:

Kieselgel G (Merck)

Fließmittel I : Toluol/2-Chloräthanol/Pyri-
din/25prozentige NH_3 -Lösung
(50 : 25 : 15 : 7)

Fließmittel II : Chloroform/Benzylalkohol/
Eisessig
(70 : 30 : 3)

Fließmittel III: Chloroform/Methanol/Eisessig
(95 : 5 : 1)

Extraktionslösungsmittelgemisch: n-Butanol/
Essigsäureäthylester/Di-
äthyläther (2 : 1 : 2)

Mikropipette

Glasapparatur nach Figge (16) zur Elution der
DNP-Aminosäuren-Flecke

3. Zur Extinktionsmessung:

Quarzküvetten, Schichtdicke 1. cm

Zeiss Spektralphotometer PMQ

b) Methodik

a) Tierversuche

Für unsere Bilanzversuche verwendeten wir erwachsene, gesunde, männliche Kaninchen mit einem Gewicht zwischen 1,5 und 2,0 kg. Mit dem Rücken auf einem eigens dafür konstruierten Metallgestell liegend, wurden sie an Vorder- und Hinterläufen, an Kopf und Ohren fixiert. Nach Einlegen des Blasendauerkatheters wurde die Harnblase entleert und der Spontanurin verworfen. In jeweils einer Polyäthylflasche, die einige Thymolkristalle enthielt, wurde der 8-Stunden-Sammelurin aufgefangen (vergl. Tabellen 19a und 19b). In sechs hintereinander folgenden Perioden von je acht Stunden wurde, abgesehen von zwei Kontrolltieren, die als Dauertropf-Infusionslösung nur Tutofusin B sorbit- bzw. xylithaltig erhielten, die sorbit- bzw. xylithaltige Aminofusin-Lösung kontinuierlich parenteral verabreicht. Die Infusion erfolgte in eine Ohrvene bei völliger Nahrungskarenz der Tiere. Wir infundierten in der Folge jeweils zwei Kaninchen etwa die gleiche Menge Aminofusin (vergl. Tabellen 1 - 6), injizierten aber nur je einem der beiden Tiere 100 mg (= Tier F), später 20 mg (= Tiere H, K, M, N) Primobolan-Depot (Metenolonönanthat) intramuskulär. In der Vorperiode infundierten wir, um eine gemeinsame Ausgangsbasis von beiden Tieren zu haben, Tutofusin B, sorbit- bzw. xylithaltig (Pfrimmer), in den Nachperioden erhielten die Tiere statt parenteraler Ernährung je 100 g Karotten.

b) Gesamtstickstoff-Bestimmung nach Parnas (36) in der Modifikation von Klingmüller (23)

1. Veraschung:

Die Urinproben wurden im Doppelansatz verascht. Der Sammelurin der Kaninchen wurde im Verhältnis 1 : 10

mit aqua dest. verdünnt. Dann wurde mit einer 1 ml - meßpipette 1 ccm dieses verdünnten Urins in ein Veraschkungskölbchen pipettiert und 3 ccm Selenschwefelsäure und 1 ccm 95 - 97prozentige Schwefelsäure hinzugegeben. Die Veraschung erfolgte bei nicht allzu großer Flamme über vier Stunden.

2. Bereitung der Vorlage zur Destillation:

10 ml n/100 Schwefelsäure wurden in ein Erlenmeyerkölbchen pipettiert und vier Tropfen des Tashiro-Indikators dazugegeben.

3. Destillation:

Im Dampfentwickler wurde das Wasser mit zwei Bunsenbrennern zum Sieden gebracht und bei gleicher Temperatur gehalten. Die Veraschungslösung wurde nun aus dem Veraschkungskölbchen in den kalibrierten Trichter des Destillationsapparates gegeben, hinzu kamen langsam 6 ml 40prozentige Natronlauge. Der Trichter wurde mit einem Glasstift verschlossen, darüber Wasser gefüllt zur Garantie, daß kein Ammoniak entweicht. Die Destillation dauerte 4 Minuten.

4. Titration:

Die Vorlage wurde mit n/50 Natronlauge titriert, bis ein Farbumschlag von lila nach grün erfolgte.

c) Komplexometrische alpha-Amino-Stickstoff-Bestimmung nach Pope und Stevens (38) in der Modifikation von Figge (16)

5 ml der Lösung (Aminofusin 1 : 10 verdünnt) wurden in einem zentrifugierglas mit 5 ml $\text{Cu}_3(\text{PO}_4)_2$ -Suspension versetzt, gut durchgemischt, 5 Minuten stehen gelassen und dann 5 Minuten zentrifugiert. Von der überstehenden Lösung wurden 5 ml in einen Titrierkolben pipettiert, 1 ml

Eisessig, 10 ml Alkohol und 3 Tropfen 0,1 %ige alkoholische PAN-Lösung hinzugefügt und mit 0,01 m Äthylendiaminteraacetatlösung (Titriplex III) bis zum Umschlag der violetten Lösung nach gelb-grün titriert.

1 ml Verbrauch an 0,01 m ÄDTA-Lösung zeigt 280,16 gamma alpha-Amino-Stickstoff an (280 gamma = 0,28 mg alpha-Amino-Stickstoff im titrierten Anteil!).

d) Photometrische alpha-Amino-Stickstoff-Bestimmung nach Szentirmai et al. (45)

Die Urinprobe wurde im Verhältnis 1 : 1 mit der ÄDTA-Lösung verdünnt, zentrifugiert und 0,1 bis 0,2 ml der überstehenden Flüssigkeit (= 0,05 bis 0,10 ml Originalurin) auf die präparierten Rundfilter pipettiert. Diese Blättchen wurden in Reagensgläser gesteckt, die bei 10 ml graduert waren. Nun wurden 5 ml der Ninhydrin-Lösung hinzugefügt, die Reagensgläser mit Metallhauben verschlossen, 20 Minuten in einem kochenden Wasserbad erhitzt, und dann, nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur, bis zur 10 ml - Marke mit 50 Vol.-%igem Äthanol aufgefüllt. Bei 570 m μ wurde gegen einen Leerwert (Ansatz ohne Urinprobe) photometriert.

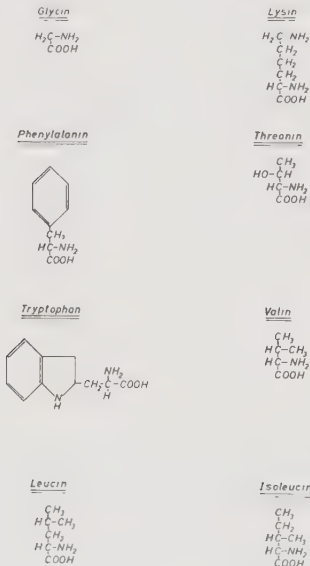
Eichkurve:

Es wurden steigende Mengen Glutaminsäure eingewogen und in 0,25 %iger ÄDTA-Lösung (pH 7,2) aufgenommen, so daß 0,1 ml dieser Lösungen 10 - 300 gamma Glutaminsäure enthielten. Von jeder Eichlösung wurden 0,1 ml auf die präparierten Rundfilter pipettiert, dann wurde weiter wie oben beschrieben verfahren. Die mit den Eichlösungen getränkten Filterblättchen halten sich unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß monatelang; man kann sich also einen Vorrat anschaffen, der täglich parallel zum Versuch selbst die Aufstellung einer Eichkurve ermöglicht.

e) Quantitative Dünnschichtchromatographie dinitrophenylierter Aminosäuren im Urin nach Brenner et al. (6 - 9, 46)

Die Analyse beschränkte sich auf eine Auswahl der im Aminofusin enthaltenen Aminosäuren, und zwar auf Glycin, Lysin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan, Valin, sowie Leucin/Isoleucin (letztere als Einheit behandelt). Säurelösliche DNP-Aminosäuren (Histidin, Arginin) wurden nicht bestimmt.

Ätherlösliche DNP-Aminosäuren:



- Abb. 1 -

Infolge des Salzgehaltes im Urin treten bei Aminosäure-Be-

stimmungen durch Dünnschichtchromatographie unliebsame Störungen auf. Um diese zu umgehen, wurden die freien Aminosäuren im Urin nach Walz et al. (46) mittels 2,4 - Dinitrofluorbenzol (DNFB) in Dinitrophenylaminosäuren (DNP-AS) umgewandelt.

1. Dinitrophenylierung der Urin-Aminosäuren

Die über einigen Thymolkristallen aufgefangenen Urine wurden entweder frisch aufgearbeitet oder bis zur Aufarbeitung bei minus 20 Grad aufbewahrt. 25,0 ml Urin (oder kleinere Menge mit physiologischer Kochsalzlösung auf dieses Volumen aufgefüllt) wurden in einem Zentrifugenröhrchen bis zur schwachen Rosafärbung von Phenolphthaleinpapier mit einer abgemessenen Menge an 5 n wässriger NaOH-Lösung tropfenweise versetzt und kurze Zeit danach 10 Minuten lang zentrifugiert. Zu 20,0 ml der in ein braunes Glaskölbchen dekantierten Flüssigkeit wurden 5 ml Carbonatpuffer und 2 ml der frisch bereiteten absolut alkoholischen DNFB-Lösung gegeben und das Reaktionsgefäß in einem Wasserbad von 40 Grad (Thermostat!) mittels einer Schüttelvorrichtung eine Stunde lang kräftig geschüttelt. Anschließend konnte die Reaktionsflüssigkeit im Kühlschrank bei + 5 Grad 15 Minuten abkühlen. Sie wurde dann in einen 100 ml fassenden Scheidetrichter überführt. Mit je 10 ml Äther wurde das Reaktionsgemisch dreimal kräftig ausgeschüttelt, wobei man dabei jedesmal die abgetrennte wässrige Unterphase in den Reaktionskolben zurückfließen ließ. Die drei Ätherextrakte wurden verworfen; sie enthielten hauptsächlich überschüssiges DNFB. Die völlige Phasentrennung wurde aber meist durch gallertiges, Luftblasen enthaltendes Material im Ätherextrakt verhindert. Um auch hier eine quantitative Trennung beider Phasen voneinander zu erreichen, wurde zunächst der größere Teil der wässrigen Unterphase abgetrennt und zu der restlichen überwiegend

ätherischen Flüssigkeit wurden 3,0 ml des verdünnten Carbonatpuffers (1 Teil Carbonatpuffer / 4 Teile Wasser) hinzupipettiert. nach nochmaligem kräftigen Durchschütteln wurde die gesamte Flüssigkeit in ein Zentrifugenglas gegeben und bei 5000 Umdrehungen pro Minute fünf Minuten lang zentrifugiert. Ohne Verlust an DNP-AS wurde die ätherische Oberphase abgehebert, die Unterphase mit der hauptmenge der vorher abgetrennten wässrigen Phase vereinigt, die nach dreimaliger Extraktion mit 3 ml 6 n HCl-Lösung im Scheidetrichter vorsichtig (CO₂ entweicht!) angesäuert wurde (Blaufärbung von Kongorot).

2. Abtrennung der "ätherlöslichen" DNP-AS von störenden Begleitstoffen:

6 - 9 malige Extraktion mit je 10 ml des Lösungsmittelgemisches n-Butanol/Essigsäureäthylester/Diäthyläther (2 : 1 : 2). Die abgetrennten Lösungen der "ätherlöslichen" DNP-AS wurden über wasserfreiem Natriumsulfat 12 Stunden getrocknet (0 Grad im Dunkeln), durch sorgfältiges Nachwaschen mit dem entsprechenden Lösungsmittelgemisch ohne Verlust filtriert und im Rotationsvakuumverdampfer bei 45 Grad bis zur Trockne eingeengt. Der in einem abgemessenen Volumen (2,0 bei 10,0 ml) von Aceton/Äthylmethylketon (1 : 1) aufgenommene Rückstand konnte, wenn nicht sofort chromatographiert wurde, verschlossen bei - 20 Grad C im Dunkeln ohne merkliche Verluste an DNP-AS fünf Tage aufbewahrt werden.

3. Dünnschichtchromatographische Trennung:

Die Platten wurden nach Brenner und Stahl (7,8,9) mit Kieselgel G (Merck) beschichtet, 2 Stunden an der Luft, anschließend 14 Stunden bei 35 - 40 Grad C getrocknet und in einem klimatisierten Raum aufbewahrt.

Die Zwischentrocknung der Chromatogramme bei Mehrfach-Entwicklung und zweidimensionaler DC wurden nach M.

Brenner (7) durchgeführt; zusätzlich angebracht war eine Endtrocknung bei quantitativer Bestimmung.

- a) Zwischentrocknung M bei Mehrfach-Entwicklung: 3 Minuten bei Raumtemperatur im Luftzug.
- b) Zwischentrocknung Z bei zweidimensionaler DC: 10 Minuten bei Raumtemperatur im Luftzug - 10 Minuten bei 60 Grad C - 15 Minuten bei Raumtemperatur im Luftzug.
- c) Endtrocknung E: 15 Minuten bei Raumtemperatur im Luftzug - 20 Minuten bei 60 Grad C - 15 Minuten bei Raumtemperatur im Luftzug - 14 Stunden bei 0 bis 5 Grad C Exsiccator über P_2O_5 . Die entwickelten Platten wurden nach der Endtrocknung im Dunkeln bei 0 bis 5 Grad C über Phosphorpentoxyd 5 Tage lang ohne Verluste an DNP-AS aufbewahrt.

Zur Trennung der "ätherlöslichen" DNP-AS bewährten sich die von Brenner (7,8) benutzten Fließmittel I, II und III.

4. Quantitative, zweidimensionale Dünnschichtchromatographie der "ätherlöslichen" DNP-AS:

Die DNP-AS-Lösung wurde mit einer Mikropipette (10 ccm) aufgetragen. Es folgten: Entwicklung im Fließmittel I - Zwischentrocknung M - wiederholte Entwicklung im Fließmittel I - Zwischentrocknung Z - Entwicklung in der zweiten Dimension im Fließmittel II.

Trat bei ungünstigen Konzentrationsverhältnissen der AS zueinander eine Überlagerung der DNP-AS-spots auf, so wurde in der zweiten Dimension mit dem Fließmittel III durchlaufend chromatographiert.

5. Die Aufnahme und Überführung der DNP-AS-Flecke in Meßkölbchen:

Diese beiden Arbeitsgänge wurden mit einer von Figge (16) beschriebenen Glasapparatur verrichtet, wobei die DNP-AS-Flecke auf der mit Kieselgel beschichteten Platte mit Wasser eluiert wurden. Die Glasapparatur ermöglichte dann das völlige aufsaugen der DNP-AS-Kieselgelaufschlammung,

so daß sämtliches Kieselgel quantitativ in den Meßkolben gebracht werden konnte.

6. Extinktionsmessung:

Der Meßkolben wurde bis zur Marke mit Aqua dest. aufgefüllt, der Inhalt eine Minute kräftig geschüttelt, und die in ein Zentrifugenglas überführte wässrige DNP-AS-Lösung 5 Minuten bei 15000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Es schloß sich die Bestimmung der Extinktion der Kieselgelfreien dekantierten DNP-AS-Lösung an bei 360 $m\mu$. Als Leerwert wurde ein gleichgroßer DNP-aminosäurefreier Fleck desselben Chromatogramms aufgenommen und damit verfahren wie soeben beschrieben (Quarzküvette, Schichtdicke 1 cm. Zeiss Spektralphotometer PMQ). Mit Hilfe von aufgestellten Eichkurven wurden die einzelnen Aminosäuren quantitativ bestimmt.

7. Eichkurven:

Eine genau eingewogene AS-Menge (0,5 m Mol) wurde mit physiologischer Kochsalzlösung auf 100 ml aufgefüllt. von dieser Lösung wurden Volumina zwischen 1,0 und 25,0 ml in kleine Bechergläser pipettiert, mit physiologischer Kochsalzlösung auf 25,0 ml Gesamtvolumen ergänzt und jede Probe mit 0,64 ml 4 n Natronlauge versetzt (Rosafärbung von Phenolphthaleinpapier), so daß je 25,64 ml Endvolumen vorlag. 20,0 ml jeder Probe wurden, wie oben beschrieben, in braunen Reaktionskolben mit DNFB umgesetzt, aufgearbeitet, die extrahierten und eingengten DNP-AS in je 2,0 ml Aceton/Äthylmethyleketon (= DNP-AS-Lösung) aufgenommen und von diesen Lösungen gleichgroße Volumina auf die Dünnschichtplatten aufgetragen. Nach der Entwicklung der Chromatogramme, Überführung der DNP-AS-Flecke in 5,0 ml Meßkölbchen usw. wurden die Extinktionen gemessen. Mit Hilfe dieser Eichkurven konnten die einzelnen Aminosäuren quantitativ bestimmt werden.

C) Statistische Grundlage

Die Werte der Gesamtstickstoff-retention, der prozentualen Ausscheidung an alpha-Amino-Stickstoff und den einzelnen Aminosäuren wurden einer statistischen Prüfung unterworfen. Es wurde untersucht, ob zwischen den Ergebnissen von Tiergruppe I (ohne Primobolan) einerseits und Tiergruppe II (mit Primobolan) andererseits signifikante Unterschiede bestehen. Ihre Prüfung wurde mit Hilfe des Fisher-Pitman-Testes (27) durchgeführt.

Fisher-Pitman-Test:

Gegeben seien die Meßwerte zweier unabhängiger Stichproben. Die Fallzahlen betragen n_1 und n_2 , wobei n_1 kleiner sei als n_2 . Die Null-hypothese (H_0) lautet: die beiden Stichproben stammen aus Grundgesamtheiten mit demselben medianwert. Die Meßwerte werden ihrer Größe nach in einer Reihe angeordnet:

o							41,0	41,7	54,7	S : 137,4
m	23,6	26,0	29,4	30,1	31,9					

Zu jedem Meßwert wird die Gruppenbezeichnung geschrieben; "o" bedeutet: Ohne Primobolan, "m" heißt: Mit Primobolan. Im angeführten Beispiel ergibt sich die Ordnung: m m m m m o o o. Eine solche Reihenfolge wird auch eine Permutation genannt. Nach der Null-Hypothese ist die vorliegende Permutation zufällig aus der Gesamtzahl aller möglichen Permutationen aus fünf Elementen m und drei Elementen o realisiert worden. Es wird nun die Wahrscheinlichkeit ermittelt für die Permutationen, bei denen die Summe der Meßwerte der kleineren Gruppe genauso extrem wie in vorliegendem Fall oder noch extremer ist. Diese Wahrschein-

lichkeit wird berechnet aus dem Quotienten Z (Zahl der Permutationen, bei denen die kleinere Gruppe genau solche oder extremere Summen hat wie die realisierte Permutation) und der Anzahl aller möglichen Permutationen:

$$P = \frac{Z}{n!}$$

$$\frac{n_1! \cdot n_2!}{n!}$$

Im Beispiel beträgt die Summe: 137,4.

Es gibt keine Permutation, bei der die Summe der Meßwerte noch größer ist als im gegebenen Fall. Z beträgt

also : 1. Die Zahl aller möglichen Permutationen mit $n_1 = 5$ und $n_2 = 3$ Elementen beträgt also: $\frac{8!}{3! \cdot 5!}$, P ist also: $\frac{1}{56} = 1,8 \%$.

Das heißt, bei der Gültigkeit der Null-Hypothese kann ein so extremes Ergebnis nur in 1,8 % derartiger Permutationsversuche erwartet werden.

Wir betrachten ein solches Ergebnis als "selten", wenn die Wahrscheinlichkeit kleiner als 5 % ist und lehnen dann die Null-Hypothese ab. Das Ergebnis ist dann "statistisch gesichert" oder "signifikant" bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P = 5 \%$. Im Beispiel ist die gefundene Wahrscheinlichkeit kleiner als 5 %; die Null-Hypothese wird verworfen, der Unterschied ist statistisch gesichert.

IV. Versuchsergebnisse und Bilanzierung von:

A) Gesamt-Stickstoff

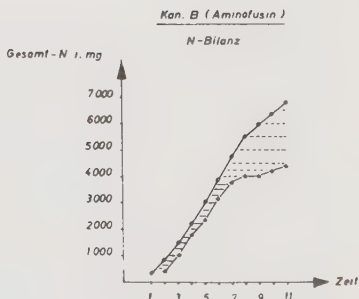
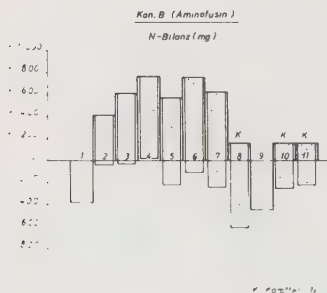
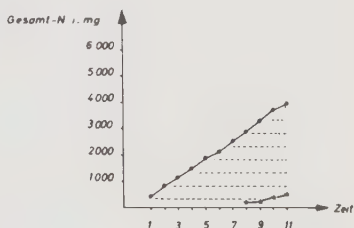
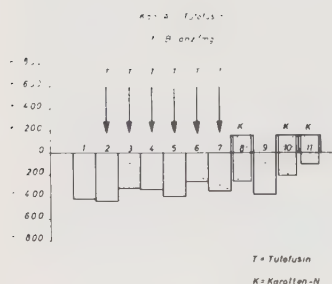
Die Gesamt-Stickstoff-Ausscheidung wurde in einem aliquoten Teil eines jeden 8-Stunden-Sammelurin für Kaninchen A - N nach Klingmüller-Parnas (23) bestimmt. Die Zufuhr an Gesamt-Stickstoff pro 8-Stunden-Periode ergab sich aus dem Produkt von methodisch gleich untersuchtem Stickstoff-Gehalt pro ml Aminofusin (Tab. 7, S. 72) und jeweils 8-stündiger Zufuhr Aminofusin (Tab. 1 - 6, S. 66 - 71). Der zugeführte Gesamt-Stickstoff durch Karottenfütterung in den Nachperioden wurde nach Schall (42) berücksichtigt, während der Verlust an Stickstoff im Stuhl vernachlässigt wurde. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den Tabellen 8 - 10 (S. 73 - 75) zusammengefaßt. Diese gefundenen Werte sind außerdem für jedes Tier graphisch dargestellt, wonach die N-Bilanz bei der kumulativen Darstellung besonders deutlich zum Ausdruck kommt.

Betrachten wir zunächst die Leerkontrolltiere Kaninchen A und C in der Gegenüberstellung von Kaninchen B und D.

Tier A und C erhielten beide lediglich die sorbit- bzw. xylithaltige Elektrolytlösung Tutofusin B. Aus den graphischen Darstellungen (Abb. 2 a und 2 b, S. 24) geht hervor, daß beide Tiere eine stark negative N-Bilanz aufweisen im Gegensatz zu Kaninchen B und D (Abb. 3 a und 3 b, S. 25). Diese zeigen unter Aminofusin-Dauertropf eine wesentlich günstigere N-Bilanz. Nach den Tabellenwerten (Tab. 8, S. 73) ergibt sich für Kaninchen A eine mittlere Ausscheidung ohne Tutofusin (Mittelwert von Vor- und Nachperioden) an Gesamt-Stickstoff von 299,9 mg pro Periode, eine mittlere Ausscheidung unter Tuto-

fusin (Tutofusin-Perioden und 24 Stunden) von 326,2 mg N pro Periode. Für Tier C erhalten wir eine mittlere Ausscheidung ohne Tutofusin von 204,2 mg Gesamt-Stickstoff pro Periode, eine mittlere Ausscheidung unter Tutofusin von 253,1 mg Gesamt-Stickstoff pro Periode.

Eine quantitativ exakte Aussage über die Gesamt-Stickstoff-retention in % der Zufuhr für Tier B und D ergibt erst die nun folgende Berechnung nach den Werten von Tabelle 8. Kaninchen B zeigt eine mittlere Ausscheidung ohne Aminofusin (Mittelwert von Vor- und Nachperioden) von 341,0 mg N pro Periode, die mittlere Ausscheidung unter Aminofusin (Aminofusin-Perioden und 24 Stunden)

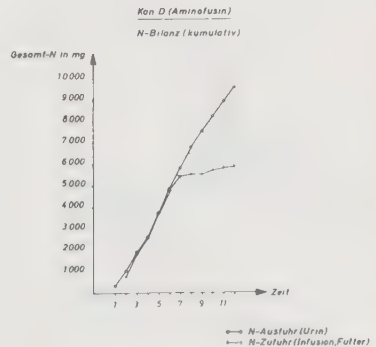
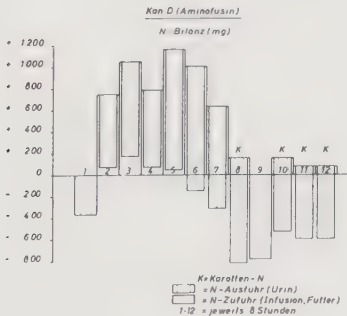
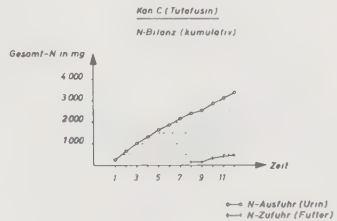
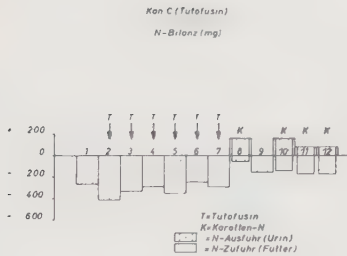


- Abb. 2 a -

- Abb. 2 b -

beträgt 667,0 mg N, während die mittlere Einfuhr an Gesamt-Stickstoff unter Aminofusin (Aminofusin-Perioden und 24 Stunden) 451,5 mg pro Periode ist. Hieraus ergibt sich für Kaninchen B eine Gesamt-Stickstoff-Retention von 27,8 %. In gleicher Weise berechnet, erhalten wir für Kaninchen D folgende Werte:

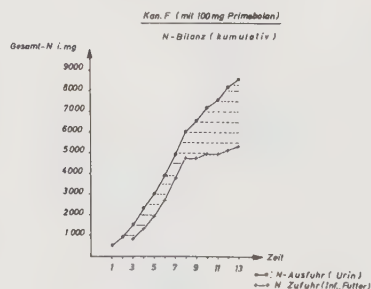
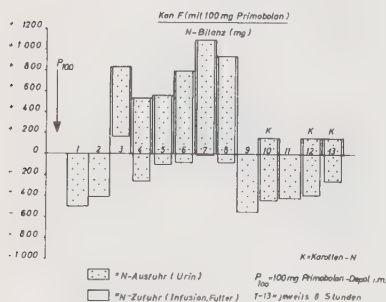
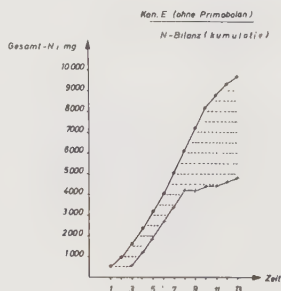
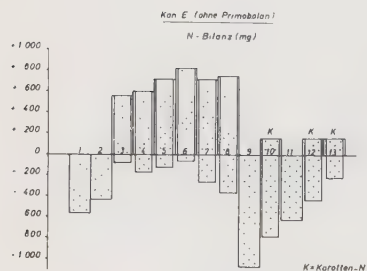
Mittlere Ausscheidung pro Periode ohne Aminofusin: 519,5 mg N. - Mittlere Ausscheidung pro Periode unter Aminofusin: 880,9 mg N. - Mittlere Einfuhr an Gesamt-Stickstoff unter Aminofusin pro Periode: 638,1 mg. - Die Gesamt-Stickstoff-Retention für Tier D beträgt 43,4 %.



- Abb. 3 a -

- Abb. 3 b -

Bei weiterer Betrachtung der Gesamt-Stickstoff-Retention in % der Zufuhr stehen sich Kaninchen E und F, G und H, J und K paarweise und das Tierpaar M und N als Versuch außerhalb der Reihe gegenüber. Beide Tiergruppen erhielten in sechs aufeinanderfolgenden Perioden von je acht Stunden einen intra-venösen Dauertropf von Aminofusin. Vor Anlegen der Infusion wurde Tiergruppe II 100 mg bzw. 20 mg Primobolan-Depot intramuskulär verabreicht, während Tiergruppe I ohne Hormon blieb. Die graphischen Darstellungen für das Kaninchenpaar E und F lassen erkennen, daß die Gesamt-Stickstoff-Bilanz für Tier E negativ ausfällt und sich für Tier F auch keine positive Gesamt-Stickstoff-Bilanz ergibt. Nach den Tabellenwerten (Tab.



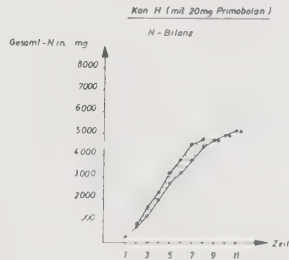
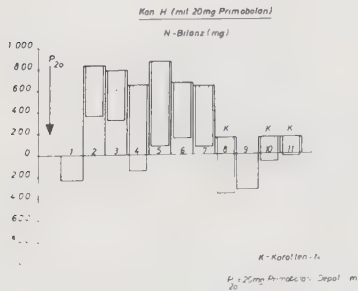
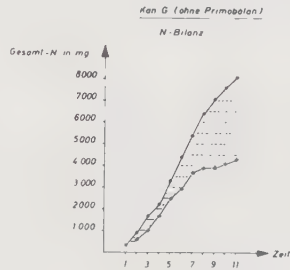
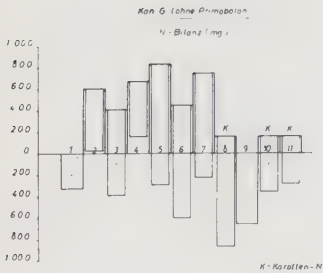
- Abb. 4 a -

- Abb. 4 b -

9, S. 74) erhalten wir rechnerisch für beide Tiere folgende Ergebnisse:

Für Kaninchen E eine mittlere Ausscheidung ohne Aminofusin (Mittelwert von Vor- und Nachperioden) von 405,1 mg Stickstoff pro Periode, eine mittlere Ausscheidung unter Aminofusin (Aminofusin-Perioden und 24 Stunden) von 865,1 mg Stickstoff pro Periode und eine mittlere Einfuhr an Gesamt-Stickstoff unter Aminofusin (Aminofusin-Perioden und 24 Stunden) von 482,2 mg pro Periode. Die Gesamt-Stickstoffretention für Tier E beträgt 4,2 %.

Für Tier F: Mittlere Ausscheidung ohne Aminofusin: 380,1 mg Gesamt-Stickstoff pro Periode, mittlere Ausscheidung unter



- Abb. 5 a -

- Abb. 5 b -

Aminofusin: 742,3 mg Stickstoff pro Periode, mittlere Einfuhr an Gesamt-Stickstoff unter Aminofusin: 545,0 mg Stickstoff pro Periode. Die Gesamt-Stickstoff-Retention für Kaninchen F beträgt 33,5 %.

Für das Tierpaar Kaninchen G und H läßt sich die Stickstoff-Bilanz aus den Abbildungen 5 a und 5 b ersehen. Während die Stickstoff-Bilanz für Tier G noch deutlich negativ ist, kann man bei Kaninchen H, dem mit dem Anabolikum vorbehandelten Tier, eine positive Stickstoff-Bilanz beobachten. Rechnerisch ergeben sich nach den Tabellenwerten (Tab. 9, S. 74) folgende Zahlen:

Für Kaninchen G beträgt die mittlere Ausscheidung ohne Aminofusin: 355,4 mg Gesamt-Stickstoff pro Periode, die mittlere Ausscheidung unter Aminofusin: 807,3 mg Gesamt-Stickstoff pro Periode, die mittlere Einfuhr an Gesamt-Stickstoff unter Aminofusin: 449,8 mg pro Periode. Hieraus ergibt sich für Kaninchen G eine negative Gesamt-Stickstoff-Retention von - 0,5 %.

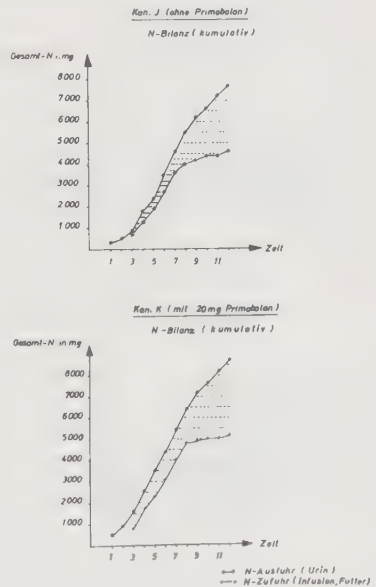
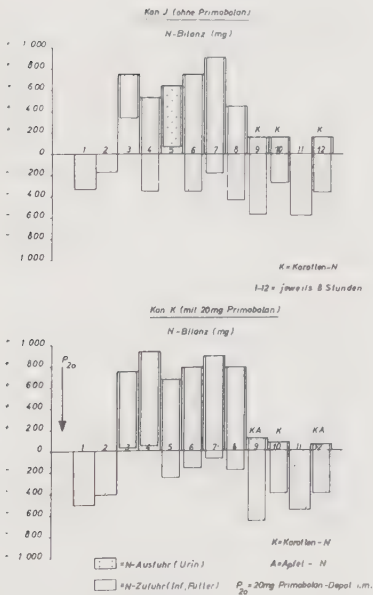
Für Kaninchen H kommen wir zu folgenden Werten: Mittlere Ausscheidung ohne Aminofusin: 139,7 mg Gesamt-Stickstoff pro Periode, mittlere Ausscheidung unter Aminofusin: 520,5 mg Gesamt-Stickstoff pro Periode, mittlere Einfuhr an Gesamt-Stickstoff unter Aminofusin: 529,3 mg. Für Kaninchen H beträgt die Retention an Gesamt-Stickstoff 28,1 %.

Die Abbildungen 6 a und 6 b (S. 29) lassen eine Betrachtung der Gesamt-Stickstoff-Bilanz für das Kaninchen-Paar J und K zu. Hieraus geht hervor, daß die Gesamt-Stickstoff-Bilanz sowohl für Kaninchen J als auch für Kaninchen K negativ wird. Nach den Tabellenwerten (Tab. 10, S. 75) erhalten wir die beiden Tiere folgende Ergebnisse:

Für das Tier J: Mittlere Ausscheidung ohne Aminofusin: 294,7 mg Gesamt-Stickstoff pro Periode. Mittlere Ausscheidung unter Aminofusin: 743,5 mg Gesamt-Stickstoff

pro Periode. Mittlere Zufuhr unter Aminofusin: 483,3 mg Gesamt-Stickstoff pro Periode. Es ergibt sich eine Gesamt-Stickstoff-Retention für Tier J von 7,1 %. Für Tier K: Mittlere Ausscheidung ohne Aminofusin: 439,7 mg Gesamt-Stickstoff pro Periode. Mittlere Ausscheidung unter Aminofusin: 807,7 mg Gesamt-Stickstoff pro Periode. Mittlere Zufuhr an Gesamt-Stickstoff unter Aminofusin: 556,9 mg pro Periode. Die Gesamt-Stickstoff-Retention für Kaninchen K beträgt 33,9 %.

Das Kaninchen-Paar außerhalb der Reihe, die Tiere M und N erhielten beide als Vorbehandlung je 20 mg Primo-



- Abb. 6 a -

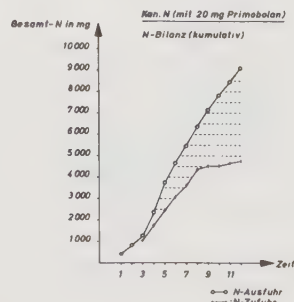
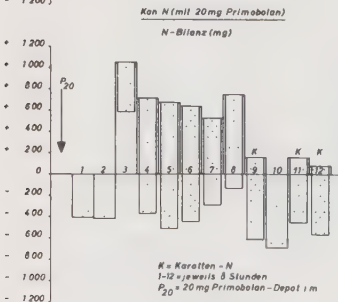
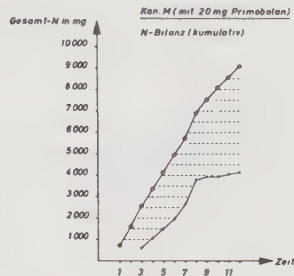
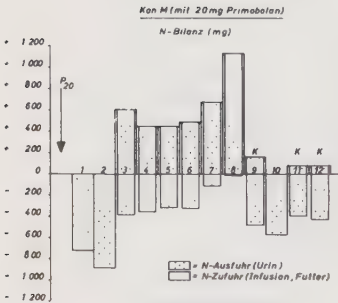
- Abb. 6 b -

bolan-Depot intramuskulär. Aus den graphischen Darstellungen (Abb. 7 a und 7 b) ergibt sich für beide Tiere eine negative Gesamt-Stickstoff-Bilanz.

Nach den Tabellenwerten (Tab. 10) erhalten wir für beide Tiere folgende Ergebnisse:

Für Tier M: Mittlere Ausscheidung ohne Aminofusin: 676,2 mg Gesamt-Stickstoff pro Periode. Mittlere Ausscheidung unter Aminofusin: 776,5 mg Gesamt-Stickstoff pro Periode. Mittlere Einfuhr unter Aminofusin: 449,3 mg Gesamt-Stickstoff pro Periode. Die Gesamt-Stickstoff-Retention beträgt für Kaninchen M 77,7 %.

Für Kaninchen N ergeben sich folgende Werte:



- Abb. 7 a -

- Abb. 7 b -

Mittlere Ausscheidung ohne Aminofusin: 461,2 mg Gesamt-Stickstoff pro Periode. Mittlere Ausscheidung unter Aminofusin: 849,3 mg Gesamt-Stickstoff pro Periode. Mittlere Einfuhr an Gesamt-Stickstoff unter Aminofusin: 520,9 mg Gesamt-Stickstoff pro Periode. Die Gesamt-Stickstoff-Retention betragt fur Kaninchen N 25,5 %.

In einer Übersichtstabelle (Tab. 19) sind die Ergebnisse an Gesamt-Stickstoff-Retention fur alle Tiere nochmals zusammengestellt.

Tiergruppe I		Tiergruppe II	
T i e r	Aminofusin ohne Primobolan	T i e r	Aminofusin mit Primobolan
B	27,8 %	N (20 mg Primob.)	25,5 %
D	43,4 %	M (20 mg Primob.)	17,7 %
E	4,2 %	F (100 mg Primob.)	33,5 %
G	keine Retention	H (20 mg Primob.)	28,1 %
J	7,1 %	K (20 mg Primob.)	33,9 %

Tab. 19 : Gesamt-Stickstoff-Retention in % der Zufuhr

Diese aus Tabelle 19 hervorgehenden Werte an Gesamt-Stickstoff-Retention werden mit Hilfe des Fisher-Pit-

man-Testes einer statistischen Prüfung unterworfen.
Gegenüber stehen sich die Tiergruppe ohne Primobolan
(o) und die Tiergruppe mit Primobolan (m).

o	0	4,2	7,1		27,8				43,4		S: 82,5
m				25,5		28,1	33,5	33,9		77,7	

Es ergibt sich die Permutation:

o o o m o m m m m o m (20 Inversionen)

$$P = \frac{\frac{Z}{n!}}{n_1! n_2!} = \frac{\frac{13}{10!}}{5! 5!} = \frac{13}{252} = 0,052$$

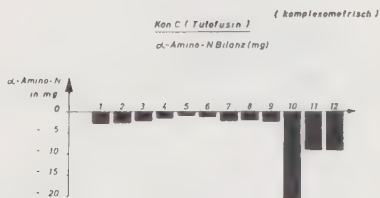
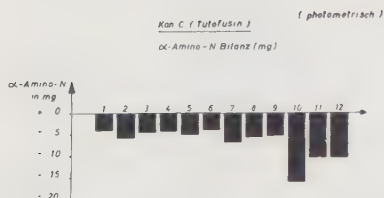
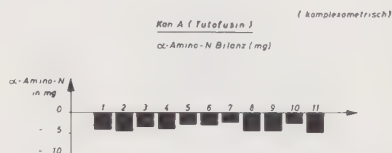
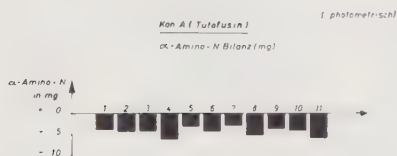
Bei 21 Inversionen ist: $P = 5,2 \%$

Die gefundene Irrtumswahrscheinlichkeit ist größer als 5 %.
Die Nullhypothese kann nicht verworfen werden, der Unterschied
zwischen Tiergruppe (o) und (m) ist damit nicht gesichert, das
Ergebnis nicht signifikant.

B) alpha-Amino-Stickstoff

Die Ausscheidung an alpha-Amino-Stickstoff wurde in jedem acht-Stunden-Sammelurin für Kaninchen A - N photometrisch und komplexometrisch bestimmt. Die Zufuhr an alpha-Amino-Stickstoff erhielten wir aus dem Produkt von alpha-Amino-Stickstoff-Gehalt (ebenfalls photometrisch und komplexometrisch ermittelt) pro ml Aminofusins (Tab. 7) und jeweils achtstündiger Zufuhr Aminofusins (Tab. 1 - 6).

Diese - sowohl photometrisch als auch komplexometrisch

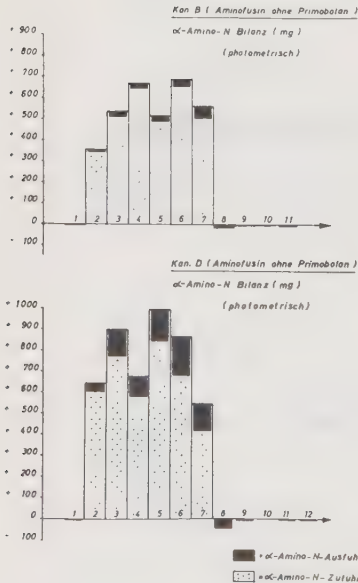


■ = α-Amino-N - Ausfuhr

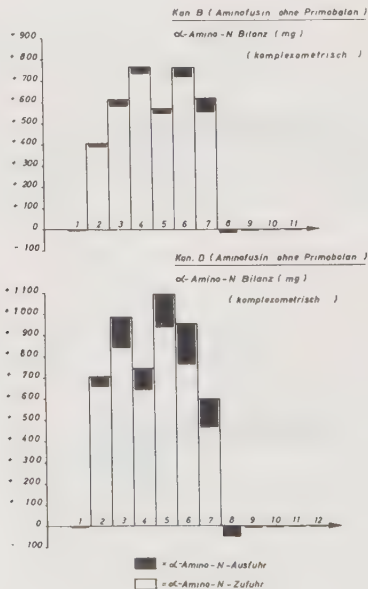
■ = α-Amino-N - Ausfuhr

gefundenen - Meßergebnisse sind in den Tabellen 11 - 13 zusammengestellt. - Außerdem wurden diese photometrisch wie auch komplexometrisch ermittelten Zahlenwerte für jedes Tier graphisch dargestellt.

Bei der Betrachtung der beiden Leerkontrolltiere Kaninchen A und C, die nur sorbit- bzw. xylithaltige Elektrolytlösung Tutofusin B erhielten, ergibt sich aus den graphischen Darstellungen (Abb. 8 a und 8 b) eine deutlich negative Bilanz an alpha-Amino-Stickstoff - photometrisch wie auch komplexometrisch. Stellen wir den Leerkontrolltieren A und C die beiden Tiere Kaninchen B und D gegenüber, so zeigen diese Tiere



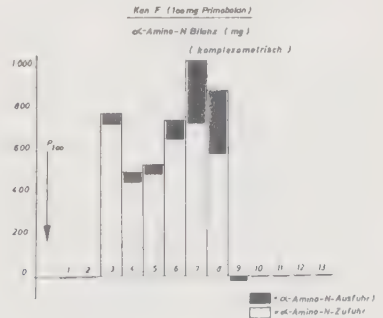
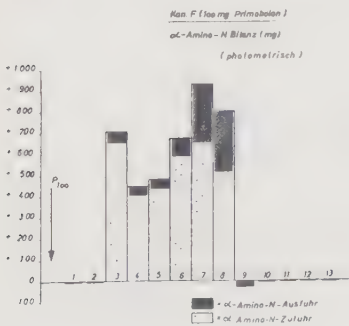
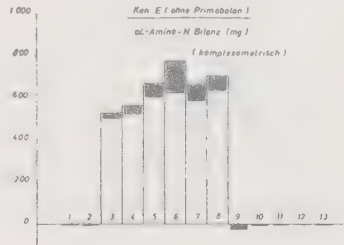
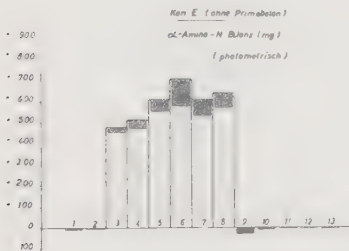
- Abb. 9 a -



- Abb. 9 b -

unter Aminofusin-Dauertropf nach den Abbildungen 9 a und 9 b eine stark positive alpha-Amino-Stickstoff-bilanz. Rechnerisch erhalten wir durch Bestimmung des verhältnisses von Zufuhr mit Dauertropfinfusion und Ausscheidung im Urin aller Perioden den Prozentsatz der alpha-Amino-Stickstoff-Retention. Dieser beträgt für Kaninchen B nach photometrischen wie auch komplexometrischen Bestimmungen 93,6 %. Für Kaninchen D ergeben sich photometrisch eine alpha-Amino-Stickstoff-Retention von 83,0 % und komplexometrisch eine alpha-Amino-Stickstoff-Retention von 83,4 %.

Bei weiterer Betrachtung der alpha-Amino-Stickstoff-Retention in % der Zufuhr stehen sich Kaninchen E und F, G und H, J und

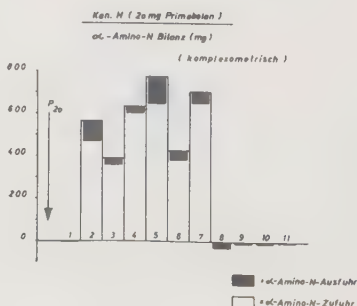
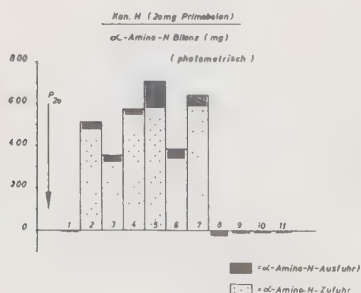
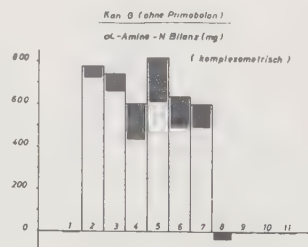
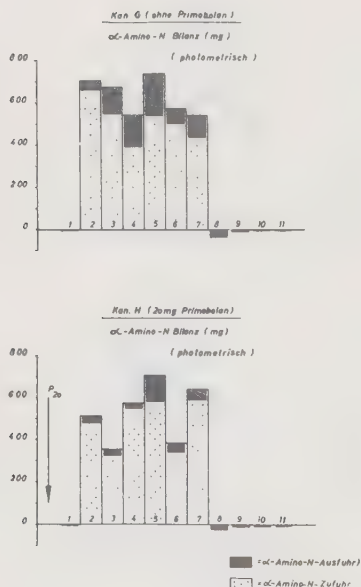


- Abb. 10 a -

- Abb. 10 b -

K paarweise und das Tierpaar M und N als Versuch außerhalb der Reihe gegenüber.

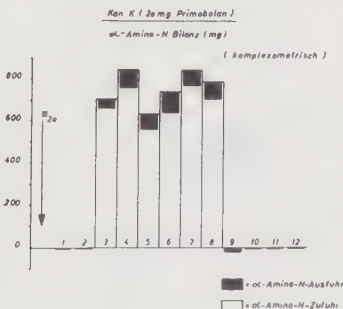
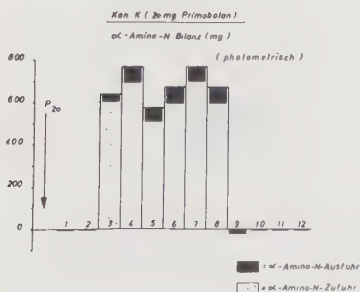
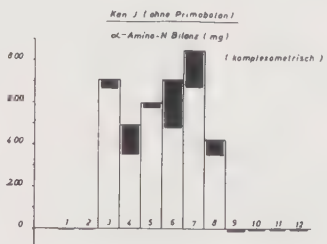
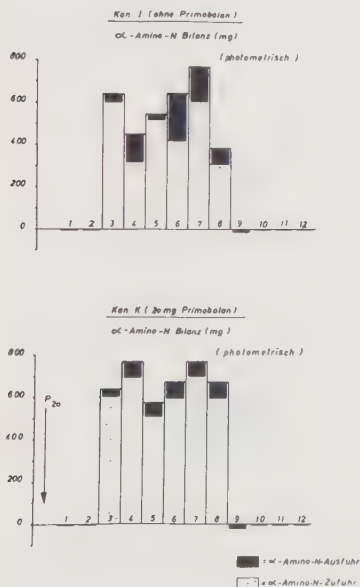
Nach den graphischen Darstellungen (Abb. 10 a und 10 b) ergibt sich photometrisch wie auch komplexometrisch für das Tierpaar E und F bei hoher alpha-Amino-Stickstoff-Zufuhr eine geringe Ausscheidung an alpha-Amino-Stickstoff; nach den Tabellenwerten von Tabelle 12 (S. 77) berechnet, beträgt die alpha-Amino-Stickstoff-Retention für Kaninchen E photometrisch: 87,4 %, komplexometrisch: 87,6 %. Für Tier F erhalten wir photometrisch eine alpha-Amino-Stickstoff-Retention von 79,4 %, komplexometrisch eine alpha-Amino-Stickstoff-Retention von 80,1 %.



- Abb. 11 a -

- Abb. 11 b -

Verfolgen wir die alpha-Amino-Stickstoff-Bilanz für Kaninchen G und H, so ist nach den photometrischen wie auch komplexometrischen Bestimmungen in beiden Fällen eine positive alpha-Amino-Stickstoff-Bilanz zu beobachten (Abb. 11 a und 11 b). Diese Bilanz wird für das mit dem Anabolikum vorbehandelte Tier, Kaninchen H, noch günstiger, da hier die mittlere ausscheidung an alpha-Amino-Stickstoff geringer ist als bei Kaninchen G. Dies kommt noch deutlicher zum Ausdruck durch die Berechnung der alpha-Amino-Stickstoff-Retention nach den Werten aus Tabelle 12. Wir erhalten für Kaninchen G photometrisch eine alpha-Amino-Stickstoff-Retention von 80,4 %, komplexometrisch einen Wert von 81,0 %.

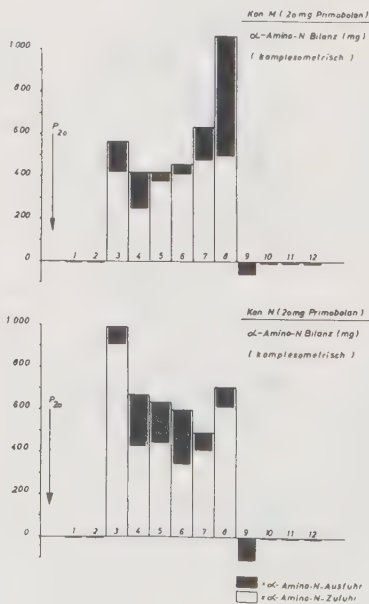
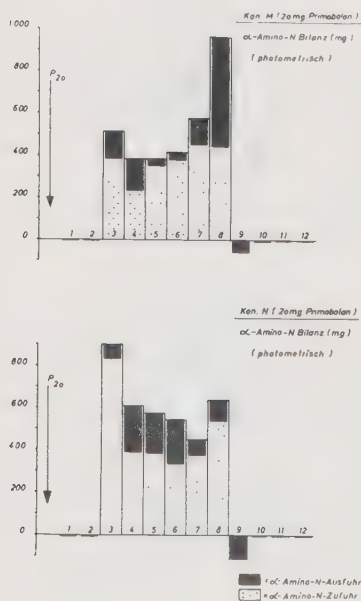


- Abb. 12 a -

- Abb. 12 b -

Die alpha-Amino-Stickstoff-Retention für Tier H beträgt photometrisch 88,9 %, komplexometrisch 87,4 %. Eine erhöhte alpha-Amino-Stickstoff-Bilanz durch die anabole Wirkung des Primobolan ist auch für ein Kaninchen des Tierpaares, Kaninchen J und K, zu erkennen.

Aus den graphischen Darstellungen (Abb. 12 a und 12 b) wird photometrisch wie auch komplexometrisch für beide Tiere eine positive alpha-Amino-Stickstoff-Bilanz ersichtlich. Nach den Tabellenwerten (Tab. 13) erhalten wir für Kaninchen J photometrisch eine alpha-Amino-Stickstoff-Retention von 79,9 %, komplexometrisch eine alpha-Amino-Stickstoff-Retention von 80,8 %.



- Abb. 13 a -

- Abb. 13 b -

Eine weniger ausgeprägte Wirkung von Primobolan auf die alpha-Amino-Stickstoff-Bilanz sehen wir bei den Versuchstieren außerhalb der Reihe, Kaninchen M und N, die beide mit Primobolan-Depot vorbehandelt wurden.

Aus den Aufzeichnungen (Abb. 13 a und 13 b) erkennen wir photometrisch wie auch komplexometrisch eine positive alpha-Amino-Stickstoff-Bilanz für beide Tiere. Die prozentuale Retention an alpha-Amino-Stickstoff, die nach den Meßergebnissen aus Tabelle 13 berechnet wurde, ergibt für Ka-

T i e r g r u p p e I (ohne Primobolan-Depot)					
Photometrische Bestimmungen			Komplexometrische Bestimmungen		
T i e r	Import (mg)	Export (mg)	T i e r	Import (mg)	Export (mg)
B	3328,1	213,7 6,4 %	B	3732,5	238,8 6,4 %
D	4615,4	784,7 17,0 %	D	5083,2	836,0 16,6 %
E	3557,7	448,4 12,6 %	E	3918,3	487,1 12,4 %
G	3782,1	743,2 19,6 %	G	4165,4	789,9 19,0 %
J	3429,4	690,4 20,1 %	J	3777,1	726,2 19,2 %
<u>Summe</u>	18712,7	2880,4 15,4 %	<u>Summe</u>	20676,5	3078,0 14,9 %

Tabelle 20: alpha-Amino-Stickstoff-Bilanz (ohne Primobolan)

ninchen M photometrisch wie komplexometrisch 66,7 %, während sie für Tier N photometrisch 73,5 % und komplexometrisch 73,6 % beträgt.

In zwei Übersichtstabellen (Tab. 20 und 21) sind alle Werte der prozentualen Ausscheidung für Tiergruppe I und Tiergruppe II zusammengestellt. Die beiden Tabellen enthalten außerdem den Import an alpha-Amino-Stickstoff durch den Aminofusin-Dauertropf und den Export an alpha-Amino-Stickstoff in allen Perioden.

Tiergruppe II (mit Primobolan-Depot)					
Photometrische Bestimmungen			Komplexometr. Bestimmungen		
T i e r	Import (mg)	Export (mg)	T i e r	Import (mg)	Export (mg)
F (100 mg Prim.)	4038,5	831,0 20,6 %	F (100 mg Prim.)	4447,8	884,7 19,9 %
H (20 mg Prim.)	3173,0	353,6 11,1 %	H (20 mg Prim.)	3494,7	439,3 12,6 %
K (20 mg Prim.)	4102,5	442,7 10,8 %	K (20 mg Prim.)	4518,4	520,5 11,5 %
M (20 mg Prim.)	3237,1	1078,2 33,3 %	M (20 mg Prim.)	3565,3	1187,7 33,3 %
N (20 mg Prim.)	3717,9	985,4 26,5 %	N (20 mg Prim.)	4094,8	1082,8 26,4 %
<u>Summe</u>	18269,0	3690,9 20,2 %	<u>Summe</u>	20121,0	4115,0 20,5 %

Tabelle 21: alpha-Amino-Stickstoff-Bilanz (mit Primobolan)

Diese aus den Tabellen 20 und 21 hervorgehenden Werte an alpha-Amino-Stickstoff-Retention werden einer statistischen Prüfung mit Hilfe des Fisher-Pitman-Testes unterworfen:

Photometrische Werte:

o				79,9	80,4	83,0	87,4			93,6	S: 424,3
m	66,7	73,5	79,4					88,9	89,2		

Es ergibt sich die Permutation:

m m m o o o o m m o (8 Inversionen)

Hieraus resultiert, daß der Unterschied zwischen den beiden Tiergruppen (o) und (m) nicht signifikant ist.

Komplexometrische Werte:

o				80,8	81,0	83,4		87,6		93,6	S: 426,4
m	66,7	73,6	80,1				87,4		88,5		

Es ergibt sich die Permutation:

m m m o o o m o m o (7 Inversionen)

Der Unterschied zwischen den beiden Tiergruppen (o) und (m) ist nicht signifikant.

C) A m i n o s ä u r e n

Die Ausscheidung der sieben Aminosäuren Threonin, Glycin, Lysin, Tryptophan, Phenylalanin, Valin und Leucin/Isoleucin wurden in jedem acht-Stunden-Sammelurin für Kaninchen A - K dünnschichtchromatographisch bestimmt. Die Zufuhr jeder Aminosäure pro acht-Stunden-Periode erhielten wir aus dem Produkt von Aminosäuregehalt (ebenfalls dünnschichtchromatographisch ermittelt) pro ml Aminofusin (Tab. 14) und jeweils achttündiger Zufuhr Aminofusin (Tab. 1 - 6).

Die gefundenen Werte dieser Untersuchungen sind in den Tabellen 15 a - 18 b zusammengefaßt. Daneben wurden diese Meßergebnisse der einzelnen Aminosäuren für jedes oben genannte Tier graphisch dargestellt.

Betrachten wir zunächst die Leerkontrolltiere Kaninchen A und C, die lediglich die stickstofffreie Elektrolytlösung Tutofusin B erhielten. Wir erkennen aus den

Urin Nr.	Thr	Gly	Lys	Try	Phe	Val	Leu-Ileu
1	0,2	4,4	0,6	-	0,2	0,1	-
2	0,5	3,0	0,8	-	-	-	-
3	0,7	0,9	0,4	-	-	-	-
4	0,4	1,6	0,2	-	-	-	-
5	0,3	2,0	0,3	-	-	-	-
6	0,4	1,2	0,3	-	-	-	-
7	0,4	1,0	0,4	-	-	-	-
8	0,4	2,2	0,3	-	-	-	-
9	0,1	2,0	0,2	-	-	-	-
10	0,4	2,5	0,4	-	-	-	-
11	0,3	2,9	0,5	-	0,1	0,1	-

Tabelle 22 a: Kaninchenversuch A. Ausgeschiedene Aminosäuremengen in mg (Tutofusin-Infusion)

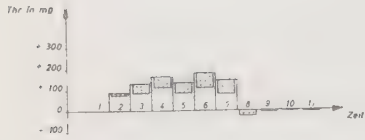
Tabellen 22 a und 22 b, daß bei beiden Tieren für die Aminosäuren Tryptophan, Phenylalanin, valin und Leucin/Isoleucin nahezu keine Ausscheidung erfolgte und daß diese auch für die Aminosäuren Threonin, Glycin und Lysin nur sehr gering blieb.

Urin mg	Thr	Gly	Lys	Arg	Phe	Val	Leu-Ileu
1	0,4	1,4	0,5	0,1	0,2	0,3	0,3
2	0,6	1,0	0,8	0,1	0,2	0,2	0,3
3	0,6	0,9	0,3	0,1	0,1	0,3	-
4	0,2	0,8	0,2	0,1	0,1	0,3	-
5	0,4	0,7	0,2	0,2	0,2	0,2	-
6	0,3	0,7	0,3	0,2	0,2	0,2	-
7	0,5	1,1	0,4	0,1	0,2	0,2	-
8	0,4	0,9	0,4	0,1	0,2	0,2	-
9	0,4	0,7	0,3	0,1	0,2	0,2	-
10	0,6	1,3	0,4	0,3	0,4	0,4	0,2
11	0,7	2,3	0,4	0,1	0,5	0,7	0,3
12	0,7	2,3	0,4	0,1	0,5	0,7	0,3

Tabelle 22 b: Kaninchenversuch C. Ausgeschiedene Aminosäuremenge in mg (Tutofusin-Infusion)

Kaninchen B und D zeigen unter Aminofusin-Dauertropf nach den graphischen Darstellungen (Abb. 14 a - 14 g) für jede einzelne Aminosäure eine positive Bilanz. Sie ergibt sich auch nach den Werten der Tabellen 15 a und 15 b durch Bestimmung des Verhältnisses von Zufuhr durch Dauertropfinfusion und Ausscheidung im Urin, wonach wir die prozentuale Retention der einzelnen Aminosäuren erhalten. Sie beträgt für Kaninchen B: Threonin 60,6 %, Glycin 98,4 %, Lysin 99,8 %, Tryptophan 68,1 %, Phenylalanin 75,6 %, Valin 56,8 % und Leucin/Isoleucin 87,5 %.

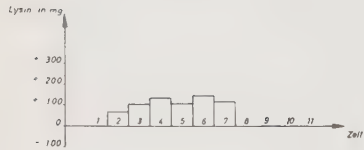
Kan. B (ohne Primabolan)
THREONIN-Bilanz



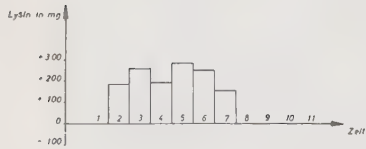
Kan. D (ohne Primabolan)
THREONIN-Bilanz



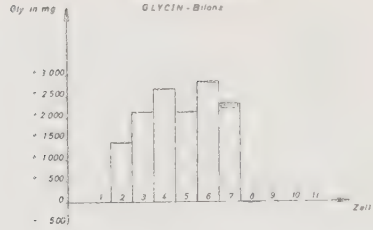
Kan. B (ohne Primabolan)
LYSIN-Bilanz



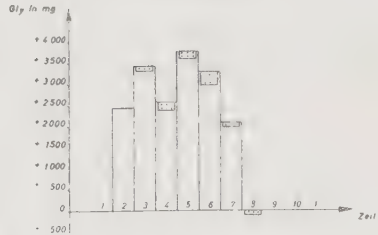
Kan. D (ohne Primabolan)
LYSIN-Bilanz



Kan. B (ohne Primabolan)
GLYCIN-Bilanz



Kan. D (ohne Primabolan)
GLYCIN-Bilanz



Kan. B (ohne Primabolan)
TRYPTOPHAN-Bilanz

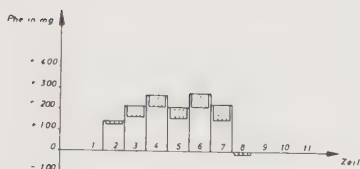


Kan. D (ohne Primabolan)
TRYPTOPHAN-Bilanz



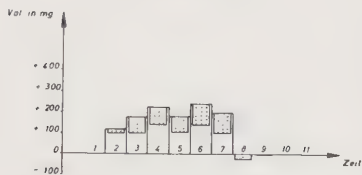
Kan B (ohne Primobolan)

PHENYLALANIN - Bilanz



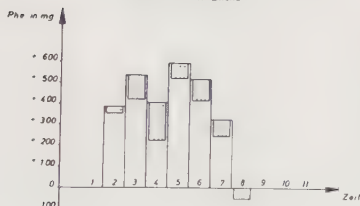
Kan B (ohne Primobolan)

VALIN - Bilanz



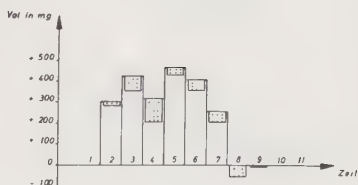
Kan D (ohne Primobolan)

PHENYLALANIN - Bilanz



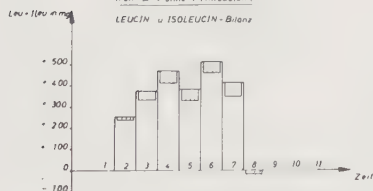
Kan D (ohne Primobolan)

VALIN - Bilanz



Kan B (ohne Primobolan)

LEUCIN u ISOLEUCIN - Bilanz



Kan D (ohne Primobolan)

LEUCIN + ISOLEUCIN - Bilanz

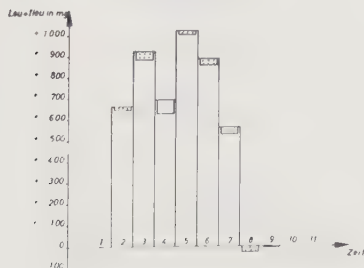


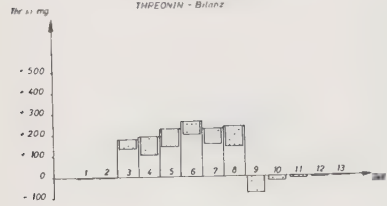
Abb. 14 a - 14 g:

Bilanz der Aminosäuren von Kaninchen B und D.

Die Bilanz jeder Aminosäure wird für Kaninchen B und D unter Aminofusin-Dauertropf positiv.

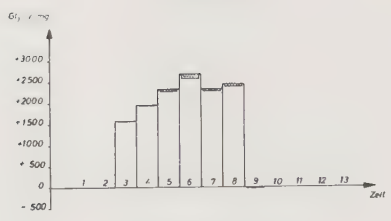
Kan. E (ohne Primobalan)

THREONIN - Bilanz



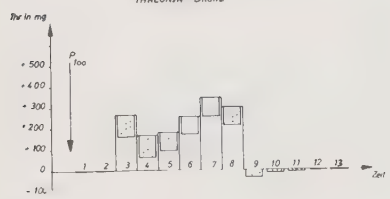
Kan. E (ohne Primobalan)

GLYCIN - Bilanz



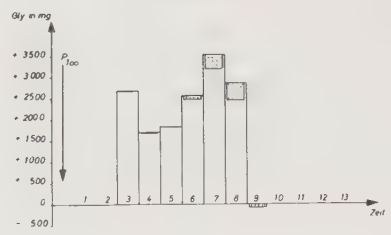
Kan. F (100 mg Primobalan)

THREONIN - Bilanz



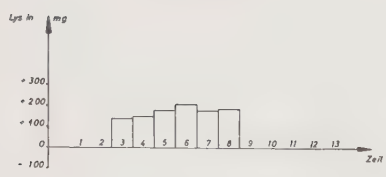
Kan. F (100 mg Primobalan)

GLYCIN - Bilanz



Kan. E (ohne Primobalan)

LYSIN - Bilanz



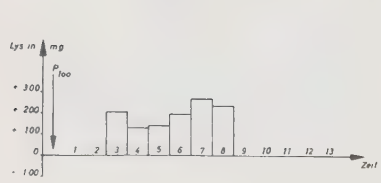
Kan. E (ohne Primobalan)

TRYPTOPHAN - Bilanz



Kan. F (100 mg Primobalan)

LYSIN - Bilanz



Kan. F (100 mg Primobalan)

TRYPTOPHAN - Bilanz



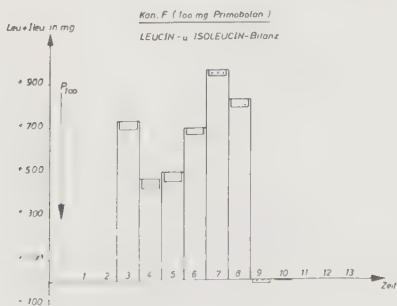
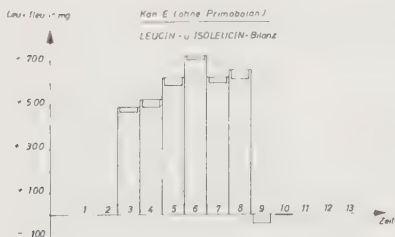
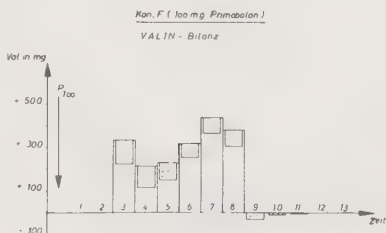
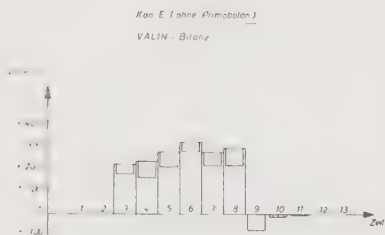
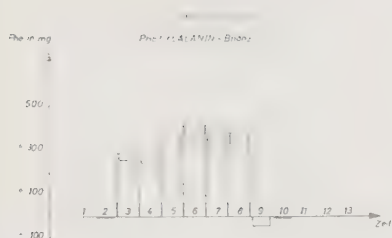
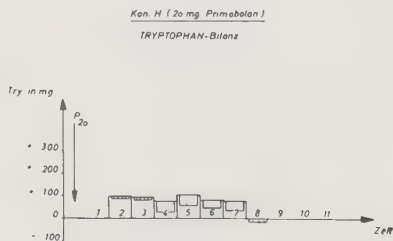
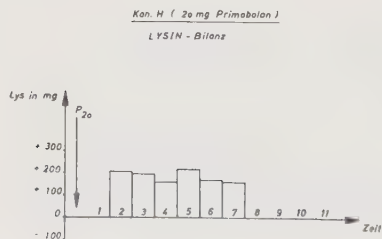
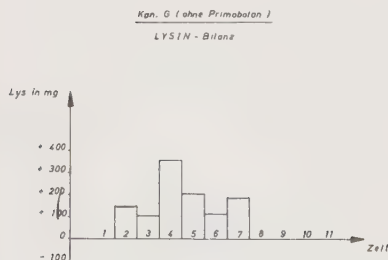
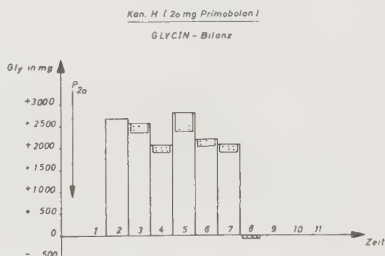
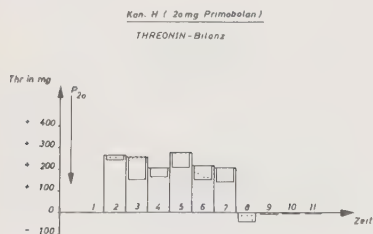
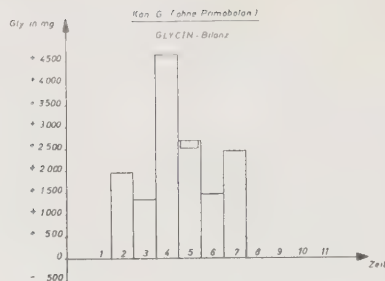


Abb. 15 a - 15 g:

Bilanz der Aminosäuren von Kaninchen E und F. Die Bilanz jeder Aminosäure wird für Kaninchen E und F unter Aminofusin-Dauertropf positiv.



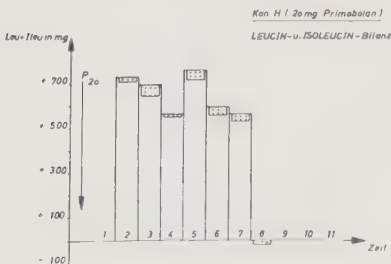
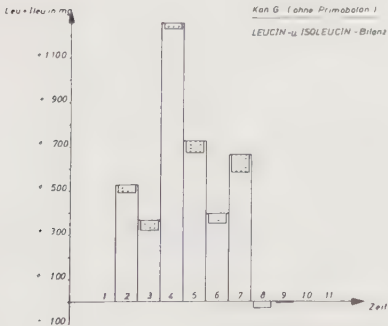
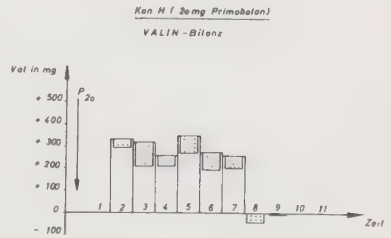
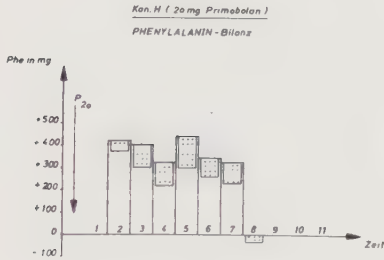
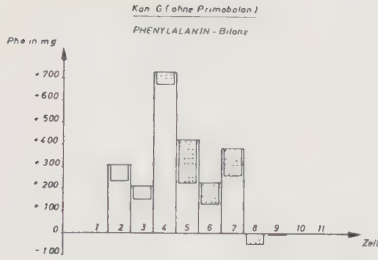


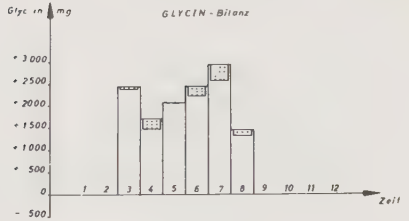
Abb. 16 a - 16 g:

Bilanz der Aminosäuren von Kaninchen G und H. Die Bilanz jeder Aminosäure wird für Kaninchen G und H unter Aminofusin-Dauertropf positiv.

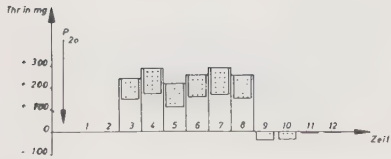
Kan. J (ohne Primobolan)
THREONIN-Bilanz



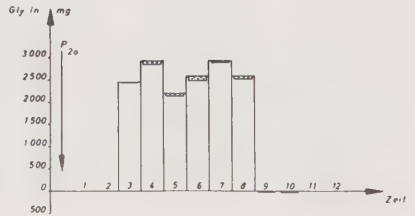
Kan. J (ohne Primobolan)
GLYCIN-Bilanz



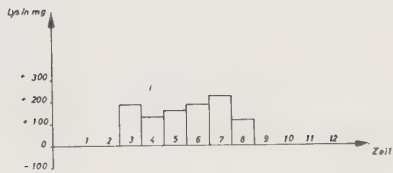
Kan. K (20 mg Primobolan)
THREONIN-Bilanz



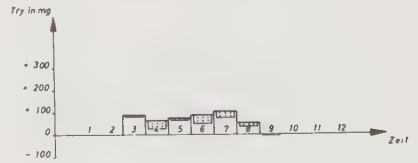
Kan. K (20 mg Primobolan)
GLYCIN-Bilanz



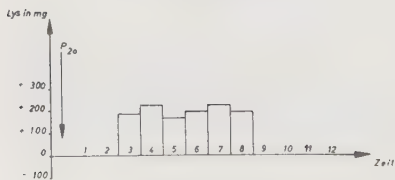
Kan. J (ohne Primobolan)
LYSIN-Bilanz



Kan. J (ohne Primobolan)
TRYPTOPHAN-Bilanz



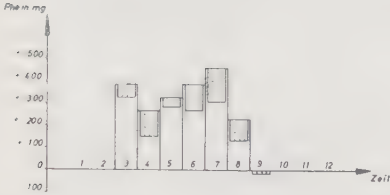
Kan. K (20 mg Primobolan)
LYSIN-Bilanz



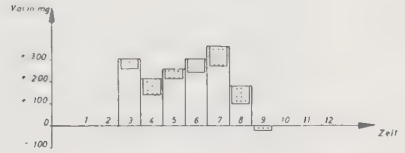
Kan. K (20 mg Primobolan)
TRYPTOPHAN-Bilanz



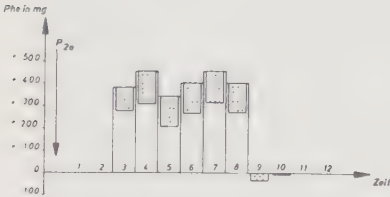
Kan. J (ohne Primobolan)
PHENYLALANIN - Bilanz



Kan. J (ohne Primobolan)
VALIN - Bilanz



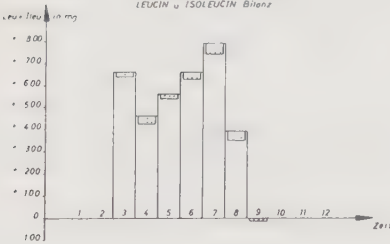
Kan. K (20 mg Primobolan)
PHENYLALANIN - Bilanz



Kan. K (20 mg Primobolan)
VALIN - Bilanz



Kan. J (ohne Primobolan)
LEUCIN u ISOLEUCIN - Bilanz



Kan. K (20 mg Primobolan)
LEUCIN u ISOLEUCIN - Bilanz

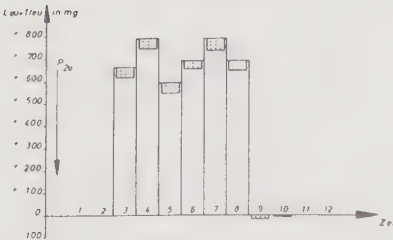


Abb. 17 a - 17 g:

Bilanz der Aminosäuren von Kaninchen J und K.
Die Bilanz jeder Aminosäure wird für Kaninchen J und K unter Aminofusin-Dauertropf positiv.

Für Kaninchen D zeigt sich eine prozentuale Retention an Threonin von 69,8 %, an Glycin von 93,8 %, an Lysin von 100 %, an Tryptophan von 76,4 %, an Phenylalanin von 76,7 %, an Valin von 81,1 % und eine Retention an Leucin/Isoleucin von 94,9 %.

Sehen wir uns nun die Bilanz der Aminosäuren für Tiergruppe I (Kaninchen E,G,J) und Tiergruppe II (Kaninchen F,H,K) in der Gegenüberstellung an. So erkennen wir bei Tierpaar E und F nach den graphischen Zeichnungen (Abb. 15 a - 15 g) für jede Aminosäure eine positive Bilanz. Nach den Meßergebnissen von den Tabellen 16 a und 16 b kommen wir rechnerisch für Kaninchen E zu folgenden Ergebnissen an prozentualer Retention: Threonin: 57,5 %, Glycin: 97,7 %, Lysin: 99,8 %, Tryptophan: 70,6 %, Phenylalanin: 79,0 %, Valin: 72,0 % und die Retention von Leucin/Isoleucin beträgt 93,8 %.

Für Kaninchen F, das mit Primobolan vorbehandelt wurde, ergeben sich folgende Werte: Eine Retention an Threonin von 59,1 %, an Glycin von 93,7 %, an Lysin von 99,8 %, an Tryptophan von 45,3 %, an Phenylalanin von 69,2 %, an Valin von 73,6 % und eine Retention an Leucin/Isoleucin von 94,4 %.

Vergleichen wir anschließend die Bilanz der einzelnen Aminosäuren für das Tierpaar G und H. So geht aus den Abbildungen 16 a - 16 g hervor, daß die Bilanz jeder Aminosäure für beide Tiere positiv ist. Nach den Werten der Tabellen 17 a und 17 b erhalten wir für Kaninchen G rechnerisch folgende Ergebnisse: Die Retention von Threonin beträgt 51,9 %, an Glycin 98,5 %, an Lysin 99,6 %, an Tryptophan 74,0 %, an Phenylalanin 70,8 %, an Valin 62,1 % und an Leucin/Isoleucin 91,5 %.

Für Kaninchen H ergibt sich eine prozentuale Retention an Threonin von 69,9 %, an Glycin von 91,2 %, an Lysin 99,8 %, an Tryptophan 70,6 %, an Phenylalanin 79,0 %, an Valin 72,0 % und eine Retention an Leucin/Isoleucin von 93,8 %.

an Lysin von 99,9 %, an Tryptophan von 58,3 %, an Phenylalanin von 73,1 %, an Valin von 73,7 % und an Leucin/Isoleucin von 94,3 %.

Schließen wir unsere Betrachtung der Aminosäure-Bilanzen ab mit dem Kaninchenpaar J und K. So wird für beide Tiere nach den graphischen Darstellungen (Abb. 17 a - 17 g) eine positive Bilanz der einzelnen Aminosäuren deutlich. Nach den Meßergebnissen der Tabellen 18 a und 18 b erhalten wir für Kaninchen J folgende Werte an prozentualer Retention: Für die Aminosäure Threonin beträgt sie 59,4 %, für Glycin 92,3 %, für Lysin 100 %, für Tryptophan 69,9 %, für Phenylalanin 70,6 %, für Valin 74,1 % und für Leucin/Isoleucin 93,9 %.

Die Bilanz der Aminosäuren sieht für Kaninchen K folgendermaßen aus: Die prozentuale Retention an Threonin beträgt 53,3 %, an Glycin 97,3 %, an Lysin 99,9 %, an Tryptophan 59,0 %, an Phenylalanin 65,9 %, an Valin 68,5 % und an Leucin/Isoleucin 92,9 %.

Die Werte der prozentualen Ausscheidung für Tiergruppe I und Tiergruppe II sind in den zwei folgenden Tabellen 23 und 24 zusammengefaßt. Diese beiden Tabellen enthalten außerdem den Import jeder Aminosäure durch den Aminofusin-Dauertropf und den Export der einzelnen Aminosäuren in allen Perioden.

T i e r g r u p p e I

Amino- säuren	B		D		E		G		J		% der Ausscheidung	
	Import	Export	Import	Export	Import	Export	Import	Export	Import	Export	Summe Import	Summe Export
Thr	840,7	331,6 39,4%	1721,0	520,3 30,2%	1326,6	561,9 42,5%	1422,1	683,4 48,1%	1276,9	518,8 40,6%	6 587,3	2 616,0 39,7%
Gly	13526,2	217,6 1,6%	17572,0	1083,2 6,2%	13546,0	312,8 2,3%	14522,0	219,8 1,5%	13062,0	1019,1 7,7%	72 228,2	2 852,5 4,0%
Lys	677,0	1,2 0,18%	1339,2	0,3 0,02%	1032,3	1,9 0,18%	1106,7	4,0 0,36%	995,1	1,1 0,11%	5 150,3	8,5 0,17%
Try	336,7	107,5 31,9%	641,0	151,2 23,6%	494,1	115,1 29,4%	529,6	137,7 26,0%	476,2	143,3 30,1%	2 477,6	684,8 27,6%
Phe	1325,3	522,6 24,4%	2764,8	643,2 23,3%	2131,2	418,1 21,0%	2284,8	665,9 29,2%	2054,4	603,6 29,4%	10 550,5	2 683,4 25,4%
Val	1133,0	489,7 43,2%	2181,8	412,8 18,9%	1681,8	470,4 28,0%	1802,9	684,2 37,9%	1621,1	419,2 25,9%	8 420,6	2 476,3 29,4%
Leu/ Ileu	2422,7	302,0 12,5%	4759,4	242,9 5,1%	3658,7	427,3 6,2%	3933,0	334,7 8,5%	3536,4	215,2 6,1%	18 320,2	1 521,1 7,2%
Summe	20261,6	1772,2 8,7%	30979,2	3033,9 9,9%	23080,7	2167,5 9,1%	25601,1	2729,7 10,7%	23022,1	2921,3 12,7%	123 744,7	12 644,6 10,2%

Tabelle 23: Bilanz der Aminosäurer-Versuche mit Aminosäure-Infusion (ohne Primobolan)

i e r r o e									
amino- süuren	100 mg Pri.		20 mg Pri.		20 mg Pri.		% der Ausscheidung		
	Import	Export	Import	Export	Import	Export	Import	Export	
Ala	1 505,9	610,1 40,9	1 10,5	114,1 30,1	119,7	72,1 13,1	4 445,9	1 755,2 10,2	
Gly	12 179,0	985,1 6,1	1 10,0	1 130,7 3,1	1 100,0	11,1 2,1	1 100,0	1 100,0 10,0	
Arg	1 171,8	10,0 0,0	1 10,1	10,0 0,0	1 10,1	10,0 0,0	1 10,1	10,0 0,0	
Pro	1 10,0	10,0 0,0	1 10,0	10,0 0,0	1 10,0	10,0 0,0	1 10,0	10,0 0,0	
Phe	2 110,0	10,0 0,0	1 10,0	10,0 0,0	1 10,0	10,0 0,0	1 10,0	10,0 0,0	
Val	1 100,1	10,0 0,0	1 10,0	10,0 0,0	1 10,0	10,0 0,0	1 10,0	10,0 0,0	
Leu/	1 10,0	10,0 0,0	1 10,0	10,0 0,0	1 10,0	10,0 0,0	1 10,0	10,0 0,0	
Summe	25 100,4	1 100,1 10,0	25 100,5	1 100,1 10,0	25 100,5	1 100,1 10,0	25 100,5	1 100,1 10,0	

Tabelle 2: Bilanz der Aminosäuren mit Aminosäure-Injektion (mit Primobolan)

Mit Hilfe des Fisher-Pitman-Testes werden die aus den Tabellen 23 und 24 hervorgehenden Werte einer statistischen Prüfung unterzogen.

Statistische Überprüfung der einzelnen Aminosäuren

1. der Threonin-Retention:

o	51,9		57,5		59,4	60,6	69,8		
m		53,3		59,1				69,9	S: 182,3

Es ergibt sich die Permutation:

o m o m o o o m (8 Inversionen)

Der Unterschied zwischen den beiden Tiergruppen (o) und (m) ist für die Threonin-Retention nicht signifikant.

2. der Glycin-Retention:

o		92,3		93,8		97,7	98,4	98,5	
m	91,2		93,7		97,3				S: 282,2

Es ergibt sich die Permutation:

m o m o m o o o (3 Inversionen)

Der Unterschied zwischen den beiden Tiergruppen (o) und (m) ist für die Glycin-Retention nicht signifikant.

3. der Lysin-Retention:

o	99,6	99,8	99,8				100,0	100,0	
m				99,8	99,9	99,9			S: 299,6

Diese Werte zeigen bei beiden Tiergruppen (o) und (m) eine annähernd 100prozentige Lysin-Retention, die eine Signifikanz ausschließt.

4. der Tryptophan-Retention:

o				68,1	69,9	70,6	74,0	76,4	
m	45,3	58,3	59,0						S: 162,6

Es ergibt sich die Permutation:

m m m o o o o o (keine Inversionen)

$$P = \frac{Z}{\frac{n!}{n_1! n_2!}} = \frac{1}{\frac{8!}{3! 5!}} = 0,018 = 1,8 \% \quad \text{=====}$$

Bei einer Wahrscheinlichkeit P, die 1,8 % oder weniger beträgt, kann die Nullhypothese verworfen werden, der Unterschied der Tiergruppe (o) und (m) ist damit signifikant. Dieser statistisch gesicherte Unterschied entspricht nicht der Erwartung, daß der anabolische Effekt von Primobolan-Depot eine gesteigerte Retention bewirkt, sondern beweist das Gegenteil unserer Erwartung.

5. der Phenylalanin-Retention:

o			70,6	70,8		75,6	76,7	79,0	
m	65,9	69,2			73,1				S: 208,2

Es ergibt sich die Permutation:

m m o o m o o o (2 Inversionen)

Der Unterschied zwischen Tiergruppe (o) und (m) ist nicht signifikant.

6. der Valin-Retention:

o	56,8	62,1		72,0			74,1	81,1	
m			68,5		73,6	73,7			S: 215,8

Es ergibt sich die Permutation:

o o m o m m o o (8 Inversionen)

Der Unterschied zwischen den Tiergruppen (o) und (m) ist nicht signifikant.

7. der Leucin/Isoleucin-Retention:

o	87,5	91,5		93,8	93,9			94,9	
m			92,9			94,3	94,4		S: 281,5

Es ergibt sich die Permutation:

o o m o o m m o (10 Inversionen)

Der Unterschied zwischen den Tiergruppen (o) und (m) ist nicht signifikant.

V. Diskussion

A) Versuchsanordnung und Methodik

Die Stickstoff-Bilanz-Untersuchungen bei parenteraler Ernährung wurden an einheitlichem Tiergut durchgeführt. Ausgenommen Kaninchen E, waren alle Tiere männlichen Geschlechtes. - Die vorangestellten Forderungen des exakten Harnsammelns und der absoluten Nahrungskarenz in Vor- und Hauptperioden wurden streng berücksichtigt.

Die Infusionslösung kristalliner Aminosäuren, Aminofusin 500 enthält als zusätzlichen Kalorienträger 5 % Xylit, einen wie Sorbit insulinabhängig verwertbaren Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels. Sein Hauptumsatzort ist die Leber; aber auch Erythrocyten, zu einem geringeren Anteil die Skelettmuskulatur und offenbar auch der Herzmuskel vermögen Xylit zu metabolisieren.

Zur Methodik der alpha-Amino-Stickstoff-Bestimmung, einmal komplexometrisch nach Pope und Stevens (38), dann photometrisch nach Szentirmai et al. (45), ist zu bemerken, daß zur Durchführung der Bestimmungen von alpha-Amino-Stickstoff die Wahl einer dieser Methoden genügt hätte. Hat sich doch an Hand der gefundenen Meßergebnisse eine kaum nennenswerte Differenz zwischen den Werten beider Methoden gezeigt.

Die dünnschichtchromatographische Gewinnung der Aminosäuren beschränkte sich auf die sieben Aminosäuren: Threonin, Glycin, Lysin, Tryptophan, Phenylalanin, Valin und Leucin/Isoleucin, um die Bestimmungen in vertretbaren Grenzen zu halten.

Für die statistische Überprüfung der Versuchsergebnisse wurde der Fisher-Pitman-Test verwendet, weil die Anzahl

der zwei zu vergleichenden Populationen - Tiere mit Primobolan (m) und Tiere ohne Primobolan (o) - gering war.

B) Ergebnisse und Bilanzierung

Zur Bewertung der Bilanzversuche sollte die Ausgangslage des Stoffwechsels der Versuchstiere berücksichtigt werden: Der normale Organismus antwortet auf eine Stress-Situation stärker mit einer Katabolie als der eiweiß-verarmte Organismus. Umgekehrt läßt sich sagen, daß schlecht vorernährte Tiere schneller in eine Anabolie geraten als Tiere im guten Ernährungs- und Kräftezustand und damit immer eine günstigere Stickstoff-Bilanz liefern. Diese Überlegungen veranlaßten uns, zur Ausführung unserer Versuche erwachsene, gesunde, bis zum Versuchsbeginn regelmäßig ernährte (gefütterte) Tiere auszuwählen, um damit die Aussage der Stickstoff-Bilanz kritischer werden zu lassen.

Obwohl bei parenteraler Ernährung durch Aminofusin-Infusionen die Stickstoff-Bilanz positiv wird, beobachtete man dabei eine infusionsbedingte Hyper-Aminoacidurie. Diese Beobachtungen bei Tierversuchen legten nahe, den Stickstoff-Metabolismus durch vorherige Gabe des anabol wirksamen Hormons Primobolan günstiger zu beeinflussen. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen (Tab. 19, S. 31) bestätigen diese Überlegungen: Die Retention an Gesamtstickstoff beträgt bei der Tiergruppe ohne Primobolan 16,5 % (n = 5, die Retentionswerte schwanken von 0 % bis 43,4 %), bei der Tiergruppe mit Primobolan 39,7 % (n = 5, die Retentionswerte schwanken von 25,5 % bis 77,7 %). Diesen Berechnungen liegt eine Periodeneinteilung zu Grunde, die an dieser Stelle noch erläutert werden sollte. Die Aufteilung war wie folgt: Eine Vorperiode ohne Stickstoff-Zufuhr, sechs Hauptperioden unter Aminofusin-Infusion, in denen Stickstoff zugeführt wurde. Zu diesen

Hauptperioden kommen noch drei Perioden, in denen kein Stickstoff oder dieser nur in geringen Mengen (Karotten-Apfel-Stickstoff) gegeben wurde, dann eine Nachperiode, in der eine geringe Stickstoff-Zufuhr durch Karotten- oder Apfel-Zufuhr stattfand.

Der Einfluß der drei Perioden nach den sechs Hauptperioden unter Aminofusin-Infusion (Periode 6 - 9) ist verhältnismäßig groß - auf den Durchschnitt aller Perioden bezogen. Er könnte nur reduziert werden durch Verlängerung der Aminofusin-Periodenzahl, was jedoch bei der von uns verwendeten Tierversuchsanordnung nicht möglich war.

Mansi (4) hat seine Untersuchungen an Patienten ebenfalls in Vor-, Haupt- und Nachperioden gegliedert und gibt an, daß in all diesen Perioden unter Aminofusin-Infusion eine negative Gesamt-Stickstoff-Bilanz gefunden wurde, die unter Gabe eines Anabolikums (Dianabol) in Vor- und Hauptperioden positiv wurde.

Die alpha-Amino-Stickstoff-Bilanz sieht im Vergleich zur Gesamt-Stickstoff-Bilanz - unabhängig von Anabolika-Gaben - insgesamt wesentlich günstiger aus. Die Verminderung der Gesamt-Stickstoff-Ausscheidung beruht auf einer absolut und relativ verminderten Harnstoff-Stickstoff-Ausscheidung bei gleichzeitig geringer Zunahme der alpha-Amino-Stickstoff-Ausscheidung.

Nach den Tabellen 20 und 21 (S. 39 und 40) beträgt die durchschnittliche Retention an alpha-Amino-Stickstoff für die Tiergruppe ohne Primobolan photometrisch 84,9 %, komplexometrisch 85,3 %. Unter Gabe von Primobolan zeigt die Tiergruppe (m) photometrisch eine alpha-Amino-Stickstoff-Retention von 79,5 %, komplexometrisch von 79,3 %.

Eine ebenso günstige Retentionsquote - unabhängig von Anabolika-Gaben - erhielten wir für die einzelnen Aminosäuren. So wird Lysin sowohl für Tiergruppe I (o) wie

auch für Tiergruppe II (m) zu 98 % retiniert, Glycin für Tiere ohne Primobolan zu 96 %, für Tiere mit Primobolan zu 93,9 % retiniert, auch zeigt sich für Leucin/Isoleucin eine auffällige hohe Retention. Ohne Primobolan wird Leucin/Isoleucin zu 92,8 %, mit Primobolan zu 93,2 % retiniert.

Die hier angewandten Analyse-Verfahren machen keinen Unterschied zwischen der D-Form und der L-Form einer Aminosäure. Da auf Grund der Marktsituation ein Teil der essentiellen Aminosäuren in Aminofusin 600 in DL-Form (Razemat) vorliegt, kann aus den Untersuchungen der Retention der einzelnen Aminosäuren nicht eindeutig auf die Ausnützung des (essentiellen) L-Anteils oder des (als unspezifische Stickstoffquelle verwerteten) D-Anteils geschlossen werden. Nach Untersuchungen von Bansī (2) werden D-Aminosäuren vom Organismus zu recht unterschiedlichen Quoten, im Mittel etwa zu 50 % ausgenutzt, während der Rest durch einen overflow in der Niere verloren geht. Bezeichnend ist die in unseren Untersuchungen praktisch 100%ige Retention des Lysins, welches im Aminofusin als reine L-Form vorliegt. Demgegenüber hatte Müller (35) nachgewiesen, daß bei nicht zu hoher Infusionsgeschwindigkeit die Nierenverluste von alpha-Amino-Stickstoff fast ausschließlich in Form von D-Aminosäuren eintreten und Bansī et al. (3) haben solche Verluste in ihren Retentionsberechnungen auch ausschließlich als D-Form eingesetzt.

Die nachfolgende Tabelle 25 zeigt das statistische Ergebnis eines Vergleiches zwischen den Tiergruppen mit und ohne Primobolan. Es geht daraus hervor, daß in keinem Fall unserer Untersuchungen eine Signifikanz nachzuweisen ist.

G r ö ß e n	S i g n i f i k a n z
Gesamt-Stickstoff-Bilanz	Ø
alpha-Amino-Stickstoff-Bilanz (photometr. Best.)	Ø
alpha-Amino-Stickstoff-Bilanz (komplexom. Best.)	Ø
Threonin-Bilanz	Ø
Glycin-Bilanz	Ø
Lysin-Bilanz	Ø
Tryptophan-Bilanz	(+)
Phenylalanin-Bilanz	Ø
Valin-Bilanz	Ø
Leucin/Isoleucin-Bilanz	Ø

Tabelle 25: Vergleich zwischen den Tiergruppen ohne und mit Primobolan-Depot

Bei der statistischen Überprüfung der Gesamt-Stickstoff- und alpha-Amino-Stickstoff-Bilanz hatten wir fünf Resultate von Tiergruppe (o) und fünf Resultate von Tiergruppe (m). Von diesen zwei Gruppen können wir theoretisch 252 Permutationen erhalten. In unserem Fall bildeten die Retentions-Ergebnisse drei dieser 252 Permutationen. Würden diese Permutationen eine Anzahl von 25 Inversionen besitzen, so kämen wir zu einer Irrtumswahrscheinlichkeit (P) von 0,4 %, bei 24 Inversionen von 0,8 %, bei 23 Inversionen zu P = 1,6 % und bei 22 Inversionen zu P = 2,8 %. Bei 21 Inversionen beträgt die Irrtumswahrscheinlichkeit 5,2 %. Bei weniger als 21 Inversionen ist die Irrtumswahrscheinlichkeit größer als 5,2 %. Falls

man - wie üblich - $P = 5\%$ als Grenze setzt, muß man annehmen, daß hier kein Unterschied zwischen den zwei Populationen vorliegt.

Bei der Untersuchung der einzelnen Aminosäuren haben wir 56 Permutationen. Mit einer Inversion beträgt die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) $1,9\%$, mit zwei Inversionen $3,6\%$, mit mehr als zwei Inversionen übersteigt die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) 5% und wird damit uninteressant.

Bei der Untersuchung von Aminosäuren wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Populationen nur im Falle "Tryptophan" festgestellt. Hier wurde gefunden, daß die Tiere ohne Primobolan mehr Tryptophan retinieren als die Tiere mit Primobolan.

VI. Zusammenfassung

Um eine optimale Bilanzierung des Stickstoff-Gehaltes zu garantieren, wurden in Tierversuchen jeweils zwei Kaninchen etwa die gleiche Menge Aminofusin 600 infundiert, ein Gemisch reiner kristalliner Aminosäuren von Threonin, Glycin, Lysin, Tryptophan, Phenylalanin, Valin und Leucin/Isoleucin, das als zusätzlichen Kalorienträger 5 % Xylit enthielt. Je einem Tier wurde 20 mg Primobolan-Depot (Metenolonänanthat) intramuskulär verabreicht.

Fünf Kaninchen-Paare zeigten (vergleiche Tab. 19, S. 31) ohne Primobolan eine Gesamt-Stickstoff-Retention von 16,5 %, unter Einfluß des Anabolikums Primobolan dagegen eine Retention von 39,7 %.

Bei Probanden mit und ohne Primobolan sind also bei den Gesamt-Stickstoff-Bilanzen deutliche Unterschiede zu beobachten. Ähnliche Unterschiede - wenn auch wegen der außerordentlich günstigen Retentionsquote weniger deutlich - erkennen wir bei der Bilanzierung unserer Kaninchen-Paare hinsichtlich der alpha-Amino-Stickstoff-Retention (vergleiche Tab. 20 und 21, S. 39 und 40).

Um das Schicksal der infundierten Aminosäuren zu verfolgen, wurden die einzelnen Aminosäuren dünn-schichtchromatographisch in den Urinproben ermittelt (vergleiche Tab. 23 und 24, S. 54 und 55). Lysin als L-Aminosäure wird nahezu vollständig retiniert. Die übrigen Aminosäuren, die als Racemate oder D-Aminosäuren zugeführt wurden, zeigen eine hinter Lysin zurückstehende Retention.

Auch mit Primobolan ist bei parenteraler Ernährung mit Aminofusin-Präparaten keine definitive Unterdrückung des overflow an Aminosäuren in den Urin zu erreichen, wohl aber eine Verbesserung der Aminosäuren-Bilanz durch eine erhöhte Retention.

Tabelle: 1

<u>I. Kaninchen-Versuch</u>			
Gewicht von Kan. A: 3700 g		Gewicht von Kan. B: 3420 g	
Kan. A		Kan. B	
Urin-Nr.	Infusions-volumen	Urin-Nr.	Infusions-volumen
A 1	Spontan-Urin	B 1	Spontan-Urin
A 2	105 ml Dauertropf Ttf. B	B 2	80 ml Dauertropf Af.
A 3	125 ml " " "	B 3	120 ml " "
A 4	80 ml " " "	B 4	150 ml " "
A 5	125 ml " " "	B 5	120 ml " "
A 6	145 ml " " "	B 6	160 ml " "
A 7	80 ml " " "	B 7	130 ml " "
A 8	100 g Karotten	B 8	100 g Karotten
A 9	- -	B 9	- -
A 10	100 g Karotten	B 10	100 g Karotten
A 11	100 g Karotten	B 11	100 g Karotten
A 1 - 11: jeweils 8 Stunden-Perioden B 1 - 11: jeweils 8 Stunden-Perioden Ttf. B: Tutofusin B, sorbithaltig Af.: Aminofusin, sorbithaltig; B 2 - B 4: Charge 352816 B 5 - B 7: Charge 362016			

Tabelle: 2

<u>II. Kaninchen-Versuch</u>			
Gewicht von Kan. C: 2920 g		Gewicht von Kan. D: 3500 g	
Kan. C		Kan. D	
Urin-Nr.	Infusions-volumen	Urin-Nr.	Infusions-volumen
C 1	Spontan-Urin	D 1	Spontan-Urin
C 2	105 ml Ttf. B und x	D 2	100 ml Af. 600 und x
C 3	105 ml " " " "	D 3	140 ml " " " "
C 4	95 ml " " " "	D 4	105 ml " " " "
C 5	90 ml " " " "	D 5	155 ml " " " "
C 6	110 ml " " " "	D 6	135 ml " " " "
C 7	95 ml " " " "	D 7	85 ml " " " "
C 8	100 g Karotten	D 8	100 g Karotten
C 9	- -	D 9	- -
C 10	100 g Karotten	D 10	100 g Karotten
C 11	50 g Karotten	D 11	50 g Karotten
C 12	50 g Karotten	D 12	50 g Karotten
C 1 - 12: jeweils 8 Stunden-Perioden			
D 1 - 12: jeweils 8 Stunden-Perioden			
Ttf. B und x: Dauertropf mit Tutofusin B, xylithaltig			
Af. 600 und x: Dauertropf mit Aminofusin 600, xylithaltig;			
Charge 350216			

Tabelle: 3

<u>III. Kaninchen-Versuch</u>			
Gewicht von Kan. E: 3450 g		Gewicht von Kan. F: 3700 g Bei Versuchsbeginn wurden 100 mg Primobolan-Depot injiziert (i. m.)	
Kan. E		Kan. F	
Urin- Nr.	Infusions- volumen	Urin- Nr.	Infusions- volumen
E 1	120 ml Ttf. B und x	F 1	95 ml Ttf. B und x
E 2	55 ml " " " "	F 2	55 ml " " " "
E 3	75 ml Af. 600 und x	F 3	110 ml Af. 600 und x
E 4	80 ml " " " "	F 4	70 ml " " " "
E 5	95 ml " " " "	F 5	75 ml " " " "
E 6	110 ml " " " "	F 6	105 ml " " " "
E 7	95 ml " " " "	F 7	145 ml " " " "
E 8	100 ml " " " "	F 8	125 ml " " " "
E 9	- -	F 9	- -
E 10	100 g Karotten	F 10	100 g Karotten
E 11	- -	F 11	- -
E 12	100 g Karotten	F 12	100 g Karotten
E 13	100 g Karotten	F 13	100 g Karotten
E 1 - 13: jeweils 8 Stunden-Perioden F 1 - 13: jeweils 8 Stunden-Perioden Ttf. B und x: Dauertropf mit Tutofusin B, xylithaltig Af. 600 und x: Dauertropf mit Aminofusin 600, xylithaltig; Charge 350216			

Tabelle: 4

<u>IV. Kaninchen-Versuch</u>			
Gewicht von Kan. G: 3400 g		Gewicht von Kan. H: 2910 g Bei Versuchsbeginn wurden 20 mg Primobolan-Depot injiziert (i. m.)	
Kan. G		Kan. H	
Urin-Nr.	Infusions-volumen	Urin-Nr.	Infusions-volumen
G 1	Spontan-Urin	H 1	Spontan-Urin
G 2	80 ml Af. 600 und x	H 2	110 ml Af. 600 und x
G 3	55 ml " " " "	H 3	105 ml " " " "
G 4	90 ml " " " "	H 4	85 ml " " " "
G 5	110 ml " " " "	H 5	115 ml " " " "
G 6	60 ml " " " "	H 6	90 ml " " " "
G 7	100 ml " " " "	H 7	85 ml " " " "
G 8	100 g Karotten	H 8	100 g Karotten
G 9	- -	H 9	- -
G 10	100 g Karotten	H 10	100 g Karotten
G 11	50 g Karotten	H 11	50 g Karotten
G 12	50 g Karotten	H 12	50 g Karotten
G 1 - 12: jeweils 8 Stunden-Perioden H 1 - 12: jeweils 8 Stunden-Perioden Af. 600 und x: Dauertropf mit Aminofusin 600, xylithaltig; Charge 350216			

Tabelle: 5

<u>V. Kaninchen-Versuch</u>			
Gewicht von Kan. J: 3670 g		Gewicht von Kan. K: 3620 g Bei Versuchsbeginn wurden 20 mg Primobolan-Depot injiziert (i. m.)	
Kan. J		Kan. K	
Urin- Nr.	Infusions- volumen	Urin- Nr.	Infusions- volumen
J 1	60 ml Ttf. B und x	K 1	250 ml Ttf. B und x
J 2	50 ml " " " "	K 2	70 ml " " " "
J 3	100 ml Af. 600 und x	K 3	100 ml Af. 600 und x
J 4	70 ml " " " "	K 4	120 ml " " " "
J 5	85 ml " " " "	K 5	90 ml " " " "
J 6	100 ml " " " "	K 6	105 ml " " " "
J 7	120 ml " " " "	K 7	120 ml " " " "
J 8	60 ml " " " "	K 8	105 ml " " " "
J 9	100 g Karotten	K 9	50 g Karotten 50 g Apfel
J 10	100 g Karotten	K 10	50 g Karotten
J 11	- -	K 11	- -
J 12	100 g Karotten	K 12	20 g Karotten 50 g Apfel
J 1 - 12: jeweils 8 Stunden-Perioden K 1 - 12: jeweils 8 Stunden-Perioden Ttf. B und x: Dauertropf mit Tutofusin B, xylithaltig Af. 600 und x: Dauertropf mit Aminofusin 600, xylithaltig Charge 350216			

Tabelle: 6

<u>Vergleichsversuch</u>			
Gewicht von Kan. M: 4400 g Bei Versuchsbeginn wurden 20 mg Primobolan-Depot injiziert (i. m.)		Gewicht von Kan. W: 2950 g Bei Versuchsbeginn wurden 20 mg Primobolan-Depot injiziert (i. m.)	
Kan. M		Kan. W	
Urin- Nr.	Infusions- volumen	Urin- Nr.	Infusions- volumen
N 1	90 ml Ttf. B und x	N 1	100 ml Ttf. B und x
N 2	90 ml " " " "	N 2	95 ml " " " "
N 3	90 ml Ttf. 600 und x	N 3	140 ml Ttf. 600 und x
N 4	90 ml " " " "	N 4	95 ml " " " "
N 5	90 ml " " " "	N 5	95 ml " " " "
N 6	90 ml " " " "	N 6	95 ml " " " "
N 7	90 ml " " " "	N 7	90 ml " " " "
N 8	90 ml " " " "	N 8	100 ml " " " "
N 9	100 g Karotten	N 9	100 g Karotten
N 10	-	N 10	-
N 11	50 g Karotten	N 11	100 g Karotten
N 12	50 g Karotten	N 12	50 g Karotten
N 1 - 12: jeweils 8 Stunden-Perioden N 1 - 12: jeweils 8 Stunden-Perioden Ttf. B und x: Dauertropf mit Tetofusin B, xylithaltig Ttf. 600 und x: Dauertropf mit Minofusin 600, xylithaltig; Karotten: 200 g			

Tabelle: 7

Gesamt-Stickstoff- und α -Amino-Stickstoff-Werte in mg pro ml der
infundierten Aminofusin-Lösungen

Verwendete Aminofusin- Lösung	Gesamt-Stickstoff (mg pro ml Af.)	α -Amino-Stickstoff (mg pro ml Af.)	
		photom.	komplexom.
Aminofusin, sorbithaltig (Charge 352816)	5,12	4,46	5,10
Aminofusin, sorbithaltig (Charge 362016)	4,76	4,31	4,75
Aminofusin 600 und Xylit (Charge 350216)	7,53	6,41	7,00

Tabelle: 3

Ausgeschiedene und intravenös verabreichte Gesamtstickstoff-Mengen in mg								
Kaninchenversuch A und B					Kaninchenversuch C und D			
	A		B		C		D	
Unin- tr.	Aus- scheidung	Infu- sion	Aus- scheidung	Infu- sion Af.	Aus- scheidung	Infu- sion	Aus- scheidung	Infu- sion Af.x
1	416,3	-	323,2	-	264,6	-	363,2	-
2	421,2	1+f.	473,1	420,6	414,4	1+f.x	674,7	753,2
3	314,1	1+f.	620,1	614,4	337,0	1+f.x	373,6	1054,5
4	431,6	1+f.	753,3	700,1	203,4	1+f.x	714,7	720,9
5	405,1	1+f.	700,1	571,2	350,4	1+f.x	1104,7	1167,8
6	213,1	1+f.	160,8	261,0	240,4	1+f.x	1163,7	1016,8
7	241,3	1+f.	250,7	213,6	232,3	1+f.x	931,7	640,2
8	426,9	160,0 (A)	765,0	130,0 (K)	210,0	160,0 (K)	936,7	160,0 (A)
9	300,7	-	440,4	-	155,0	-	732,0	-
10	367,7	160,0 (A)	411,0	160,0 (A)	200,0	160,0 (A)	600,0	160,0 (A)
11	113,0	160,0 (A)	378,0	160,0 (K)	264,0	80,0 (A)	677,6	80,0 (K)
12	-	-	-	-	254,0	80,0 (A)	677,6	80,0 (K)

1+f. = Dufufusin B, sorbithaltig Af. = Aminofusin, sorbithaltig
 1+f.x = Dufufusin B, xylithaltig Af.x = Aminofusin, xylithaltig
 A = Nitrogenstickstoff

Tabelle: 9

Ausgeschiedene und intravenös verabreichte Gesamtstickstoff-Mengen in mg								
Kaninchenversuch E und F					Kaninchenversuch G und H			
	E		F (pri)		G		H (pri)	
Urin Nr.	Aus-scheidung	Infusion Af.x	Aus-scheidung	Infusion Af.x	Aus-scheidung	Infusion Af.x	Aus-scheidung	Infusion Af.x
1	534,7	Ttf.x	505,7	Ttf.x	322,3	-	228,7	-
2	432,3	Ttf.x	409,6	Ttf.x	582,0	602,6	453,6	828,5
3	645,5	564,9	650,0	828,5	810,0	414,3	466,6	790,9
4	770,3	602,6	787,9	527,2	512,7	677,9	790,2	640,2
5	323,6	715,5	666,5	564,9	1119,9	828,5	786,3	866,2
6	892,2	828,5	879,1	799,9	1054,3	451,9	517,9	377,9
7	947,5	715,5	1094,0	1092,1	974,4	753,2	574,5	640,2
8	1088,0	753,2	1029,9	941,5	1037,0	160,0	541,8	160,0
						(K)		(K)
9	1069,6	-	555,7	-	640,0	-	324,3	-
10	940,8	160,0	600,6	160,0	525,6	160,0	228,9	160,0
		(K)		(K)		(K)		(K)
11	607,0	-	417,2	-	451,9	80,0	175,2	80,0
						(K)		(K)
12	588,5	160,0	555,0	160,0	451,9	80,0	175,2	80,0
		(K)		(K)		(K)		(K)
13	376,4	160,0	409,9	160,0	-	-	-	-
		(K)		(K)				

F (pri) = 100 mg Primobolan H (pri) = 20 mg Primobolan
Ttf.x = Tutofusin B, xylithaltig; K = Karotten-Stickstoff
Af.x = Aminofusin, xylithaltig

Tabelle: 10

Ausgeschiedene und intravenös verabreichte Gesamtstickstoff-Mengen in mg								
Kaninchenversuch J und K					Kaninchenversuch M und N			
	J		K (pri)		M (pri)		N (pri)	
Urin Nr.	Aus-scheid-ung	Infu-sion Af.x	Aus-scheid-ung	Infu-sion Af.x	Aus-scheid-ung	Infu-sion Af.x	Aus-scheid-ung	Infu-sion Af.x
1	336,0	Ttf.x	504,0	Ttf.x	721,7	Ttf.x	404,8	Ttf.x
2	134,0	Ttf.x	403,1	Ttf.x	884,5	Ttf.x	415,5	Ttf.x
3	410,9	753,2	726,5	753,2	934,1	602,6	472,4	1054,5
4	892,1	527,2	932,1	903,8	807,5	451,9	1086,5	715,5
5	557,6	640,2	923,6	677,9	768,4	451,9	1197,6	677,9
6	1101,3	753,2	951,4	790,9	810,0	489,6	1082,6	640,2
7	1088,9	903,8	995,0	903,8	767,8	677,9	823,0	527,2
8	863,9	451,9	983,5	790,9	1142,9	1129,8	891,8	753,2
9	731,6	160,0	735,8	112,0	639,0	160,0	775,3	160,0
		(K)		(K+A)		(K)		(K)
10	435,7	160,0	486,4	80,0	571,6	-	696,2	-
		(K)		(K)				
11	509,0	-	535,4	-	477,1	80,0	618,7	160,0
						(K)		(K)
12	524,2	160,0	471,0	64,0	502,3	80,0	643,4	80,0
		(K)		(K+A)		(K)		(K)
K (pri) = 20 mg Primobolan					M (pri) = 20 mg Primobolan			
N (pri) = 20 mg Primobolan					Ttf.x = Tutofusin B u. Xylit			
K = Karotten-Stickstoff; K+A = Karotten-u. Apfel-Stickstoff					Af.x = Aminofusin, xylithaltig			

Tabelle: 11

Ausgeschiedene und intravenös verabreichte α -Aminostickstoff-Mengen in mg								
Kaninchenversuch A und B					Kaninchenversuch C und D			
α -Amino-Stickstoff in mg (photometrisch, komplexometrisch)					α -Amino-Stickstoff in mg (photometrisch, komplexometrisch)			
	A		B		C		D	
Urin Nr.	Aus- schei- dung	Infu- sion	Aus- schei- dung	Infu- sion Af.	Aus- schei- dung	Infu- sion	Aus- schei- dung	Infu- sion Af.x
1	3,6 4,0	-	3,4 3,4	-	4,0 2,8	-	3,3 5,6	-
2	4,3 4,4	Ttf. Ttf.	8,9 12,8	356,8 408,0	5,8 2,6	Ttf. Ttf.	36,0 47,0	641,0 706,0
3	4,2 3,4	Ttf. Ttf.	24,2 30,9	535,2 612,0	4,5 2,1	Ttf. Ttf.	129,0 141,0	897,4 988,4
4	6,2 3,9	Ttf. Ttf.	25,3 30,7	669,0 765,0	4,3 1,5	Ttf. Ttf.	92,5 98,4	673,1 741,3
5	3,0 2,7	Ttf. Ttf.	26,3 21,0	517,2 570,0	5,0 0,9	Ttf. Ttf.	148,2 156,2	993,6 1094,3
6	4,1 2,9	Ttf. Ttf.	34,9 41,6	689,6 760,0	3,9 1,1	Ttf. Ttf.	184,2 189,9	865,4 953,1
7	2,8 2,3	Ttf. Ttf.	55,6 64,1	560,3 617,5	6,9 2,2	Ttf. Ttf.	124,7 130,8	544,9 600,1
8	5,1 4,2	-	16,0 17,4	-	5,7 2,0	-	47,3 49,9	-
9	3,5 4,2	-	4,2 5,4	-	5,4 2,3	-	7,6 7,0	-
10	4,0 2,5	-	3,5 3,1	-	16,3 21,8	-	5,8 5,2	-
11	5,8 4,6	-	7,4 5,9	-	10,5 9,2	-	4,7 5,3	-
12	- -	- -	- -	- -	10,5 9,2	- -	4,7 5,3	- -

Ttf. = Tutofusin B, sorbithaltig

Af. = Aminofusin, sorbithaltig - Af.x = Aminofusin, xylithaltig

Tabelle: 13

Ausgeschiedene und intravenös verabreichte α -Aminostickstoff-Mengen in mg								
Kaninchenversuch J und K					Kaninchenversuch M und N			
α -Amino-Stickstoff in mg (photometrisch, komplexometrisch)					α -Amino-Stickstoff in mg (photometrisch, komplexometrisch)			
	J		K (pri)		M (pri)		N (pri)	
Urin Nr.	Aus- scheidung	Infu- sion Af.x	Aus- scheidung	Infu- sion Af.x	Aus- scheidung	Infu- sion Af.x	Aus- scheidung	Infu- sion Af.x
1	2,9 4,1	0,0 0,0	4,0 2,9	0,0 0,0	4,0 4,9	0,0 0,0	2,8 3,7	0,0 0,0
2	1,8 2,6	0,0 0,0	2,5 3,9	0,0 0,0	5,1 6,0	0,0 0,0	2,9 2,9	0,0 0,0
3	43,4 41,7	641,0 706,0	36,7 46,0	641,0 706,0	130,6 141,8	512,8 564,8	68,3 82,6	897,4 988,4
4	129,7 140,8	448,7 494,2	76,9 89,5	769,2 847,2	150,9 169,6	384,6 423,6	218,0 241,3	609,0 670,7
5	22,4 28,5	544,9 600,1	67,6 75,4	576,9 635,4	30,8 37,5	384,6 423,6	190,3 202,4	576,9 635,4
6	221,5 231,7	641,0 706,0	76,4 98,0	673,1 741,3	38,0 45,6	416,7 458,9	207,0 256,6	544,9 600,1
7	166,8 173,2	769,2 847,2	69,7 79,7	769,2 847,2	127,8 153,7	576,9 635,4	75,0 83,6	448,7 494,2
8	73,3 76,1	384,6 423,6	76,4 86,9	673,1 741,3	518,7 560,1	961,5 1059,0	100,3 90,1	641,0 706,0
9	14,2 14,2	0,0 0,0	21,0 22,8	0,0 0,0	60,2 60,4	0,0 0,0	107,3 108,2	0,0 0,0
10	6,2 6,8	0,0 0,0	6,7 8,6	0,0 0,0	8,6 7,3	0,0 0,0	6,7 6,1	0,0 0,0
11	6,4 5,0	0,0 0,0	5,0 6,3	0,0 0,0	5,8 5,2	0,0 0,0	6,0 5,5	0,0 0,0
12	6,6 8,2	0,0 0,0	6,1 7,2	0,0 0,0	6,9 6,5	0,0 0,0	6,6 6,5	0,0 0,0
K (pri) = 20 mg Primobolan Af.x = Aminofusin, xylithaltig					M (pri) = 20 mg Primobolan N (pri) = 20 mg Primobolan			

Tabelle: 14

Dünnschichtchromatographisch bestimmte Werte der Aminosäuren in
mg pro ml der infundierten Aminofusin-Lösungen

	Aminofusin und Sorbit Charge 362016	Aminofusin und Sorbit Charge 352816	Aminofusin 600 und Xylit Charge 350216
Gly:	17,77	17,83	24,40
Leu:	3,22	3,15	6,61
Lys:	0,90	0,88	1,85
Phe:	1,73	1,76	3,84
Thr:	1,12	1,09	2,39
Try:	0,42	0,47	0,89
Val:	1,50	1,48	3,03

Tabelle: 15 a

Ausgeschiedene und intravenös verabreichte Aminosäuremengen in mg								
Kaninchenversuch B und D								
Auscheidung Infusion (Af.)								
Nr. Grin	Thr		Gly		Lys		Try	
	B	D	B	D	B	D	B	D
1	0,3	0,4	1,0	1,2	0,2	-	0,1	0,2
2	12,7	14,0	16,6	20,0	-	-	8,7	7,5
3	88,7	237,5	1414,7	2435,0	68,2	187,8	38,8	90,2
4	45,1	82,7	10,3	133,7	-	-	15,4	12,9
5	130,2	336,3	2130,6	3424,6	105,9	259,9	57,5	127,0
6	52,0	143,5	17,0	205,4	-	-	24,9	26,3
7	163,6	253,0	2671,4	2578,3	133,9	195,8	69,3	94,3
8	47,3	53,1	20,2	175,8	-	-	21,8	25,2
9	132,9	367,4	2139,1	3769,5	109,3	286,3	52,0	134,0
10	70,2	65,2	32,5	324,2	-	-	14,3	60,8
11	179,9	322,2	2844,2	3282,2	142,4	253,0	66,7	120,5
12	62,5	69,3	102,4	112,7	-	-	13,0	10,8
13	145,4	204,6	2326,2	2082,4	117,3	156,4	52,4	75,0
14	25,0	65,8	14,3	105,0	0,3	0,3	8,9	7,2
15	7,7	13,1	1,7	3,0	0,3	-	0,2	0,1
16	2,8	8,8	0,7	1,5	0,2	-	0,1	0,1
17	6,0	2,9	0,9	0,5	0,2	-	0,1	-
18	-	1,5	-	0,2	-	-	-	-
19	-	-	-	-	-	-	-	-

Thr: Threonin

Lys: Lysin

Phe: Phenylalanin

Leu-Ileu: Leucin/Isoleucin

Gly: Glycin

Try: Tryptophan

Val: Valin

Af.: Aminofusin

Tabelle: 15 b

ausgeschiedene und intravenös verabreichte Aminosäuremengen in mg

Kaninchenversuch E und D

Ausscheidung
Infusion (Af.)

Nr. Urin	Phe		Val		Leu-Ileu		
	B	D	B	D	B	D	
1	0,2	0,1	0,4	0,3	-	-	
2	14,7	32,2	20,1	21,0	16,4	18,5	
	133,0	384,5	118,2	303,2	254,7	661,2	
3	51,2	114,8	80,4	72,1	40,3	41,0	
	211,2	537,3	177,6	425,7	377,0	923,8	
4	52,2	185,2	85,2	112,3	56,9	63,7	
	265,7	406,7	221,0	317,9	470,2	694,6	
5	51,4	74,1	74,7	37,6	52,1	21,2	
	207,5	592,6	178,5	467,5	384,4	1025,7	
6	66,1	104,1	101,2	50,3	50,8	30,2	
	275,2	517,9	240,1	410,0	517,9	890,9	
7	72,0	80,2	97,8	51,8	66,7	31,5	
	226,7	325,8	197,6	257,5	418,5	563,2	
8	14,5	52,1	25,5	56,1	18,5	28,6	
	-	-	-	-	-	-	
9	0,1	0,2	4,0	10,2	0,3	8,0	
	-	-	-	-	-	-	
10	-	0,1	0,2	0,3	-	0,2	
	-	-	-	-	-	-	
11	0,2	0,1	0,2	0,2	-	-	
	-	-	-	-	-	-	
12	-	-	-	0,1	-	-	
	-	-	-	-	-	-	

Af. = Aminofusin

Tabelle: 16 a

Ausgeschiedene und intravenös verabreichte Aminosäuremengen in mg								
Kaninchenversuch E und F								
Nr.	Ausscheidung Infusion (Af.)							
	Thr		Gly		Lys		Try	
Urin	E	F (pri)	E	F (pri)	E	F (pri)	E	F (pri)
1	0,6	0,9	1,3	1,3	0,2	0,6	-	0,5
2	0,4	0,5	0,8	1,0	0,2	0,6	0,5	-
3	46,0 179,3	103,8 262,9	1,7 1830,0	14,7 2684,0	0,2 139,5	- 204,6	2,6 66,8	56,9 97,9
4	85,4 191,2	102,6 167,3	4,0 1952,0	12,1 1708,0	- 148,8	- 130,2	31,6 71,2	38,6 62,3
5	86,9 227,1	86,8 179,3	55,3 2318,0	7,0 1830,0	- 176,7	- 139,5	7,7 84,6	17,4 66,8
6	58,2 262,9	80,1 251,0	100,0 2684,0	85,0 2562,0	- 204,6	- 195,3	38,6 97,9	34,7 93,5
7	76,3 227,1	89,2 346,6	53,0 2318,0	358,2 3538,0	- 176,7	- 269,7	11,8 84,6	67,3 129,1
8	95,2 239,0	87,1 298,8	62,7 2444,0	404,5 2850,0	- 186,0	- 232,5	33,8 89,0	77,6 111,3
9	78,2	37,2	20,9	70,6	-	-	14,9	10,6
10	19,4	12,6	2,3	2,3	0,3	0,9	2,6	2,3
11	8,4	7,9	2,3	1,1	0,4	0,6	0,3	0,6
12	4,8	2,9	4,0	0,5	0,4	0,3	0,7	0,2
13	3,1	5,9	6,6	1,2	0,6	0,6	0,5	0,5

Thr: Threonin

Lys: Lysin

Phe: Phenylalanin

Leu-Ileu: Leucin/Isoleucin

Gly: Glycin

Try: Tryptophan

Val: Valin

F (pri): 100 mg Primobolan

Af. = Aminofusin

Tabelle: 16 b

Ausgeschiedene und intravenös verabreichte Aminosäuremengen in mg

Kaninchenversuch E und F

Ausscheidung
Infusion (Af.)

	Nr.	Phe		Val		Ieu-Ileu		
		Urin	E	F (pri)	E	F (pri)	E	
	1	-	0,6	-	0,7	-	-	
		-	-	-	-	-	-	
	2	0,5	-	0,3	-	-	-	
		-	-	-	-	-	-	
	3	30,5 288,0	121,1 422,4	46,8 227,3	110,4 333,3	23,4 495,8	41,0 727,1	
	4	65,7 307,2	113,9 268,8	78,8 242,4	99,8 212,1	32,1 528,8	42,3 462,7	
	5	75,9 364,8	84,5 288,0	75,2 287,9	79,4 227,3	38,3 628,0	42,7 495,8	
	6	66,0 422,4	98,0 403,2	42,8 333,3	65,3 318,2	18,3 727,1	29,6 694,1	
	7	76,9 364,8	153,3 556,8	60,2 287,9	73,5 439,4	26,9 628,0	23,1 958,5	
	8	88,1 384,0	142,3 480,0	80,6 303,0	73,7 378,8	41,7 661,0	36,2 826,3	
	9	41,1	30,5	73,8	31,4	41,6	18,0	
		-	-	-	-	-	-	
	10	2,8	2,1	9,8	7,7	4,2	2,0	
		-	-	-	-	-	-	
	11	0,5	0,3	1,4	2,1	0,6	-	
		-	-	-	-	-	-	
	12	0,3	0,1	0,7	0,5	0,2	0,1	
		-	-	-	-	-	-	
	13	0,3	0,4	0,3	0,5	-	0,2	
		-	-	-	-	-	-	

Af. = Aminofusin

Tabelle: 17 a

Ausgeschiedene und intravenös verabreichte Aminosäuremengen in mg								
Kaninchenversuch G und H								
Ausscheidung Infusion (Af.)								
Nr.	Thr		Gly		Lys		Try	
Urin	G	H (pri)	G	H (pri)	G	H (pri)	G	H (pri)
1	0,4 —	0,3 —	1,1 —	1,0 —	0,4 —	0,2 —	0,5 —	0,1 —
2	70,7 191,2	20,4 262,9	10,0 1952,0	12,6 2684,0	1,6 148,8	— 204,6	28,1 71,2	13,8 97,9
3	69,3 131,5	105,9 251,0	3,0 1342,0	227,1 2562,0	— 102,3	— 195,3	8,5 49,0	13,4 93,5
4	65,0 454,1	38,7 203,2	4,3 4636,0	164,4 2074,0	— 353,4	— 158,1	8,1 169,1	50,6 75,7
5	168,4 262,9	69,9 274,9	177,9 2684,0	433,6 2806,0	— 204,6	— 213,9	16,4 97,9	46,9 102,4
6	90,0 143,4	64,6 215,1	10,8 1464,0	159,0 2196,0	— 111,6	— 167,4	19,2 53,4	33,8 80,1
7	120,7 239,0	66,3 203,2	6,9 2444,0	186,2 2074,0	— 186,0	— 158,1	34,6 89,0	42,9 75,7
8	54,9 —	40,9 —	3,1 —	79,4 —	— —	— —	19,6 —	16,1 —
9	17,2 —	9,7 —	1,2 —	2,1 —	0,7 —	0,2 —	1,5 —	0,9 —
10	12,5 —	5,1 —	0,9 —	1,7 —	0,6 —	0,3 —	1,2 —	0,4 —
11	7,4 —	1,3 —	0,9 —	0,8 —	0,6 —	0,1 —	0,3 —	0,1 —
12	7,4 —	1,3 —	0,9 —	0,8 —	0,6 —	0,1 —	0,3 —	0,1 —
Thr: Threonin					Gly: Glycin		Af. = Aminofusin	
Try: Tryptophan					Lys: Lysin			
Phe: Phenylalanin					Val: Valin			
Leu-Ileu: Leucin/Isoleucin					H (pri): 20 mg Primobolan			

Tabelle: 17 b

Ausgeschiedene und intravenös verabreichte Aminosäuremengen in mg

Kaninchenversuch G und H

Ausscheidung
Infusion (Af.)

Nr.	Phe		Val		Leu-Ileu		
	Urin	G	H (pri)	G	H (pri)	G	H (pri)
1		0,5	0,3	0,1	0,1	-	0,2
2		73,4	45,8	77,9	40,4	35,9	20,2
		307,2	422,4	242,4	333,3	528,8	727,1
3		57,9	103,1	83,7	110,8	46,1	51,5
		211,2	403,2	166,7	318,2	363,6	694,1
4		57,7	104,3	75,6	51,0	24,6	13,8
		729,6	326,4	575,7	257,6	1255,9	561,9
5		192,2	142,7	152,5	81,8	59,3	42,3
		422,4	441,6	333,3	348,5	727,1	760,2
6		99,2	86,7	104,2	77,7	47,5	39,0
		230,4	345,6	181,8	272,7	396,6	594,9
7		128,8	92,6	121,9	59,1	84,5	31,5
		384,0	326,4	303,0	257,6	661,0	561,9
8		47,3	33,1	50,7	42,6	29,2	22,2
		-	-	-	-	-	-
9		6,9	1,1	11,2	5,0	5,0	2,1
		-	-	-	-	-	-
10		1,7	0,4	4,2	1,4	1,6	0,5
		-	-	-	-	-	-
11		0,4	0,1	1,2	0,1	0,5	0,1
		-	-	-	-	-	-
12		0,4	0,1	1,2	0,1	0,5	0,1
		-	-	-	-	-	-

Af. = Aminofusin



Tabelle 19 a: 8-Stunden-Harnsammelperioden in ml von Kaninchen A,B,C,D,E und F.

Periode	Tier A	Tier B	Tier C	Tier D	Tier E	Tier F
1	63,0	85,0	18,0	47,0	169,0	86,0
2	103,5	45,0	80,0	39,5	41,0	53,0
3	178,0	142,0	95,0	81,5	54,5	83,5
4	158,0	152,0	103,0	59,5	52,5	58,5
5	152,0	122,0	129,0	71,5	53,0	45,0
6	116,0	154,5	111,0	134,5	38,0	47,5
7	103,0	152,0	120,0	70,5	36,0	96,0
8	99,0	89,0	107,0	131,0	48,0	106,0
9	32,0	23,5	20,5	60,0	95,5	50,5
10	98,0	48,0	50,0	61,0	168,0	65,0
11	52,0	44,5	36,0	60,5	70,0	21,5
12	--	--	36,0	60,5	71,0	43,0
13	--	--	--	--	40,5	16,5

Tabelle 19 b: 8-Stunden-Harnsammelperioden in ml von Kaninchen G,H,J,K,M und N.

Periode	Tier G	Tier H	Tier J	Tier K	Tier M	Tier N
1	16,0	16,5	75,0	200,0	72,0	79,0
2	46,5	24,0	45,0	70,0	117,0	38,0
3	101,5	21,5	24,5	73,5	128,5	47,0
4	54,5	38,5	89,5	69,5	43,5	54,5
5	146,5	96,5	25,0	56,0	35,5	91,0
6	115,5	68,5	59,0	40,5	47,0	108,0
7	87,0	46,0	127,5	76,5	54,0	91,0
8	71,5	107,5	101,5	62,5	99,0	98,0
9	37,0	50,0	71,0	36,0	80,5	97,5
10	26,0	61,0	33,5	21,5	59,0	37,5
11	25,0	17,0	54,5	21,0	48,0	58,0
12	25,0	17,0	78,0	21,5	60,0	74,0
13	--	--	--	--	--	--

VIII. Literaturverzeichnis

- (1) Abderhalden, E.: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chemie 77, 22 (1912)
- (2) Bansl, H.W.: Verwertung intravenös verabfolgter Aminosäuregemische. Wiss. Veröff., DGE 11 (1963)
- (3) Bansl, H.W., P.Jürgens, G. Müller und M. Rostin: Klin. Wsch. 42, 332 (1964)
- (4) Bansl, H.W., P. Jürgens, G. Müller und M. Rostin: Par-enterale Ernährung. Bd. 6 der Reihe: Anästhesiologie und Wiederbelebung. Hrsg. Lang, Frey, Halmagyi. Springer-Verl. Berlin - Heidelberg - New York (1966) S. 1-12
- (5) Böhm, C. und F. Hagemüller: Med. Welt (1962), 48, 2573
- (6) Brenner, M. und A. Niederwieser: Experientia (Basel) 17, 237 (1961)
- (7) Brenner, M., A. Niederwieser und G. Pataki: Experientia (Basel) 17, 145 (1961)
- (8) Brenner, M., A. Niederwieser, G. Pataki und A.R. Fahmy: Experientia (Basel), 18, 101 (1962)
- (9) Brenner, M., A. Niederwieser und G. Pataki: in E. Stahl: Dünnschichtchromatographie. Springer-Verlag Berlin - Göttingen - Heidelberg (1962)
- (10) Cuthbertson, D.P.: Quart.J.Med., N.S. 1, 223 (1932)
- (11) Cuthbertson, D.P.: Metabolism 8, 787 (1959)
- (12) Erdmann, G.: Klin. Wsch. 38, 1002 (1960)
- (13) Erdmann, G. und W. Heine: Klin. Wschr. 38, 1001 (1960)
- (14) Erdmann, G.: Anwendung intravenös gegebener Aminosäuregemische in der Pädiatrie. Wiss. Veröff. DGE 11 (1963)
- (15) Fleck, A. and H.N. Munro: Metabolism 12, 783 (1963)
- (16) Figge, K.: Beitrag zur quantitativen Dünnschichtchromatographie dinitrophenylierter Aminosäuren aus Körperflüssigkeiten. Clin. chem. Acta, Bd. 12 (1965) S. 605 - 619
- (17) Fixson, U.: Med. Welt 19, 1109 (1962)

- (18) Gramsch, H.: Med. Welt, 4, 212 (1963)
- (19) Griem, W. und K. Lang: Klin. Wschr. 38, 336 (1960)
- (20) Griem, W. und K. Lang: Klin. Wschr. 38, 951 (1960)
- (21) Jöchle, W. und H. Langecker: Arzneimittel-Forsch. 12, 2, 218 (1962)
- (22) Kleibel, F.: Med. Welt, 47, 2529 (1962)
- (23) Klingmüller, V.: Z. anal. Chem., 17, 131 (1949)
- (24) Lang, K., E. Krug, W. Prellwitz, E. Schöffner und W. Kieckebusch: Naturwissenschaften 46, 534 (1959)
- (25) Lang, K.: Ernährungsphysiol. Grundlagen der parenteralen Ernährung. Wiss. Veröff. DGE 11 (1963)
- (26) Lang, K.: Medizin und Ernährung. 2, 45 (1963)
- (27) Lienert, G.A.: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. 146 (1962)
- (28) Madden, S.C., R.R. Woods, F.W. Shull, J.H. Remington and G.H. Whipple: J. Exp. Med. 81, 439 (1945)
- (29) McCoy, R.H., C.E. Meyer and W.C. Rose: J. Biol. Chem. 112, 283 (1935)
- (30) Mehnert, H. et al.: Klin. Wschr. 42, 382 - 387 (1964)
- (31) Mehnert, H.: Parenterale Ernährung. Bd. 6 der Reihe: Anaesthesiologie und Wiederbelebung. 28 (1966)
- (32) Merck-A.G.: Komplexometrische Bestimmungsmethoden mit Titriplex (Broschüre)
- (33) Munro, H.N. and M.J. Chalmers: Brit. J. Exp. Path. 26, 396 (1945)
- (34) Müller, G., P. Trapp, H.W. Bansi und M. Rostin: Klin. Wschr. 40, 436 (1962)
- (35) Müller, G.: Klin. Wschr. 41, 1018 - 1020 (1963)
- (36) Parnas, J.K. und R. Wagner: Biochem. Z. 125, 253 (1921)
- (37) Phillips, W.A. and C.P. Berg: Effect upon growth of the D-isomers in synthetic mixtures of the essential amino acids. J. Nutr. 52, 481 (1945)

- (38) Pope, C.G. and M.F. Stevens: Biochem. J. 33, 1070 (1939)
- (39) Rechcigl, M. jr., J.K. Loosli and H.H. Williams: D-amino acids as source of non-specific nitrogen for growth of rats. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 104, 448 (1960)
- (40) Rose, W.C.: Physiol. Rev. 18, 109 (1938)
- (41) Sarre, H.: Mkurse ärztl. Fortb. 13, 6, 298 (1963)
- (42) Schall: Nahrungstabelle 18, 23
- (43) Shohl, A.T. and K.D. Blackfan: J. Nutr. 20, 305 (1940)
- (44) Suchowsky, G. und K. Junkermann: Acta endocr. 39, 1, 68 (1962)
- (45) Szentirmai, A., P.Braun, I. Horvath und M. Mauk: Clin. Chem. Acta (Amsterdam) 7, 459 (1962)
- (46) Walz, D., A.R. Fahmy, G. Pataki, A. Niederwieser und M. Brenner: Experientia (Basel) 19, 213 (1963)
- (47) Weber, H. und W. Hagge: Arch. f. Kinderhk., 168, 2, 110 (1963)
- (48) Weller, O.: Med. Welt, 32, 1585 (1963)

Herrn Prof. Dr. G. Erdmann danke ich für die Überlassung der Arbeit, für sein freundliches Entgegenkommen und seinen ständigen Rat.

Auch Herrn Dr. K. Figge sage ich Dank für seine Anleitung und seine Unterstützung.

Herrn Dr. H.-J. Lange möchte ich ebenfalls danken für die freundliche Mithilfe bei der statistischen Auswertung.

Lebenslauf

Am 18. Dezember 1940 wurde ich als Tochter des Dr. med. Werner Diehl und dessen Ehefrau Else Diehl, geborene Kehr, in Frankfurt/Main geboren.

In den Jahren 1947 - 1951 besuchte ich die Volksschulen in Undenheim und Bornheim bei Alzey. Meine weitere Schulausbildung erhielt ich am städtischen Progymnasium für Mädchen in Alzey, am staatlichen Gymnasium in Alzey und am Prälat-Diehl-Gymnasium in Groß-Gerau, wo mir 1960 das Zeugnis der Reife ausgestellt wurde.

Im Sommersemester 1960 begann ich mein Studium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Hier legte ich 1961 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab, bestand 1963 das Physikum und, nach 6 klinischen Semestern, im Juli 1966 das Staatsexamen.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich auf der chirurgischen Abteilung im Bezirksspital Thun (Schweiz), auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Welzheim, der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses in St. Georgen und auf der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Kirchheim/Teck. Die Bestallung als Arzt wurde mir am 3. März 1969 erteilt.

Vom 1. März bis zum 30. Juni 1969 arbeitete ich als planmäßige Assistentin auf der chirurgisch-internen Abteilung des Kreiskrankenhauses Welzheim (Württemberg). - Nach einer Pause, die durch meine Verheiratung und durch die Praxiseröffnung meines Ehemannes, Dr. med. H. Uebel, in Wiesbaden-Biebrich bedingt war, bin ich seit dem 16. Januar 1970 als planmäßige Assistentin auf der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses "Paulinenstift" in Nastätten tätig.

